FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Année 1967 No 68

THESE

PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

WOLF Marc

né le 26 Juin 1938 à Strasbourg (Bas-Rhin)

Hypercalcémie et insuffisance rénale transitoires au cours de la sarcoïdose. A propos d'un cas

---

Président: Mr A. BASSET, Professeur.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Année 1967 No 68

THESE

PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

WOLF Marc

né le 26 Juin 1938 à Strasbourg (Bas-Rhin)

Hypercalcémie et insuffisance rénale transitoires au cours de la sarcoïdose. A propos d'un cas

---

Président: Mr A. BASSET, Professeur.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

Doyen	MM. CLAVERT Jean
Doyens honoraires	CALLOT Jacques
	FONTAINE René
Assesseur	CALLOT Jacques

PROFESSEURS TITULAIRES

MM.	ARON Claude	Histologie
	BASSET André	Clinique Dermatologique
	BUCK Paul	Chirurgie Infantile
	CALLOT Jacques	Parasitologie
	CHAMBRON Jacques	Physique Biologique
	CHAUMONT André	Médecine Légale et Sociale
	CLAVERT Jean	Embryologie
	FONTAINE René	Clinique Chirurgicale A
	GANDAR Robert	Clinique Gynécologique
	GREINER Georges	Clinique Oto-Rhino-Laryngologique
	GROS Charles	Electro-Radiologie
	JUNG Adolphe	Chaire de Pathologie et Clinique Séméiologique Chirurgicales
	KAMMERER Théophile	Clinique Psychiatrique
	KAYSER Charles	Physiologie
	KLEIN Marc	Biologie Médicale
	KORITKE Jean-Georges	Anatomie Normale
	LE GAL Yvon	Anatomie Pathologique
	MANDEL Paul	Chimie Biologique
	METZ Bernard	Physiologie Appliquée
	METZGER Henri	Thérapeutique
	MINCK Raymond	Chaire de Bactériologie, Virologie, Immunologie Générale.
	NORDMANN Jean	Clinique Ophtalmologique
	OUDET Pierre	Pneumo-Phtisiologie
	SACREZ Robert	Pédiatrie et Puériculture
	STAHL Jules	Clinique Médicale B
	STEPHAN Frédéric	Pathologie Expérimentale
	THIEBAUT François	Clinique Neurologique
	VEDRINE Jean	Stomatologie
	WAITZ Robert	Hématologie
	WARTER Julien	Clinique Médicale A
	WEISS Alfred	Clinique Chirurgicale B
	N...	Hydrologie
	N...	Hygiène
	N...	Pharmacologie et Médecine Expériment

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM.	BRONNER Albert	Clinique Ophtalmologique
	MARESCAUX Jean	Histologie
	MARX Charles	Physiologie
	MAYER Georges	Hématologie
	ROHMER Francis	Clinique Neurologique
	SEROR Joseph	Pathologie Chirurgicale
	WINCKLER Georges	Anatomie.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. BATZENSCHLAGER André	Anatomie Pathologique
BOLLACK Claude	Clinique Chirurgicale A
BURGHARD Guy	Pneumo-Phtisiologie
DORNER Marc	Clinique Médicale B
KARLI Pierre	Biologie Médicale
KIRN André	Hygiène
LAVILLAUREIX Jean	Bactériologie
MANTZ Jean-Marie	Clinique Médicale A
MARCOUX François	Médecine Légale
MULLER Pierre	Gynécologie et Obstétrique
WITZ Jean-Paul	Clinique Chirurgicale B

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM. ADLOFF Michel	Clinique Chirurgicale B
APROSIO Norbert	Anatomie
ASCH Léopold	Clinique Médicale A
BLOCH Roger	Pharmacologie
BOCKEL René	Clinique Médicale B
BRINI Alfred	Clinique Ophtalmologique
CHAMBON Pierre	Chimie Biologique
EBTINGER René	Clinique Psychiatrique
FINCKER Louis	Clinique Médicale B
GAUTHIER-LAFAYE Pierre	Département d'Anesthésiologie
GRENIER Jacques	Clinique Chirurgicale B
HERAN Jacques	Pathologie Expérimentale
ISCH François	Clinique Neurologique
ISRAEL Lucien	Clinique Psychiatrique
JAHN Henri	Clinique Medicale B
JUIF Jean	Pédiatrie et Puériculture
KEILING Roger	Electro-Radiologie
KELLER Bernard	Gynécologie et Obstétrique (Maternité)
KEMPF François	Electro-Radiologie (Clinique Médicale A)
KEMPF Yvan	Pathologie Chirurgicale (Hôpital Stéphanie
KIENY René	Clinique Chirurgicale A
KREMER Michel	Parasitologie
LANG Gabriel	Clinique Chirurgicale A
LEVY Jean-Marc	Pédiatrie et Puériculture
MALEVILLE Jean	Clinique Dermatologique
Mme MAYER Simone	Hématologie
MM. PHILIPPE Emile	Anatomie Pathologique
ROEGEL Emile	Pneumo-Phtisiologie
SACREZ André	Clinique Médicale A
SCHAFF Georges	Physiologie
SCHNEEGANS Ernest	Pédiatrie et Puériculture
SCHVINGT Eugène	Clinique Chirurgicale B
SCHWARTZ Jean	Pharmacologie
SIBILLY Abel	Clinique Chirurgicale A
VERGNES René	Physique Biologique
VINCENDON Guy	Chimie Biologique
WACKENHEIM Auguste	Electro-Radiologie (Clinique Neurologique)
WALTER Jean-Pierre	Electro-Radiologie
WARTER Pierre	Electro-Radiologie
WEILL Jean-Pierre	Clinique Médicale A
WILLARD Daniel	Pédiatrie et Puériculture.

PROFESSEURS ASSOCIES

MM. JURKOWIC Vilo	Hématologie
PHILIPPIDES Demètre	Clinique Neurologique

A G R E G E S

MM. CHAMPY Maxime	Stomatologie
FRANK Robert	Stomatologie
KLOTZ Gilbert	O.R.L.
MEHL Jacques	Médecine Légale.

AGREGES LIBRES

MM. BEYER Paul
FORSTER Emile
HOLLENDER Louis
KUHLMANN Daniel
KUNTZMANN Jean
MULLER Jean-Nicolas
VOEGTLIN Raymond.

DIRECTEUR DE L'INSTITUT DENTAIRE

M.le Professeur VEDRINE Jean

CHARGES D'UN COURS D'ENSEIGNEMENT COMPLEMENTAIRE

MM. MATHIS
MOISE
SINGER
TISSIER

SECRETAIRE PRINCIPAL DE LA FACULTE DE MEDECINE

M. KIEHL Gilbert

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ARON Max
BURGER Paul
BENOIT Jacques
ROEDERER Jean
ROHMER Paul
SCHMID Frédéric
THIODET Jean
VINTEMBERGER Pierre.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ni les approuver, ni les improuver.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l ' Etre suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine . Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs, ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants, l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses.Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

A MA MERE

A MARIE-LOUISE

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

A TOUS CEUX QUI M'ONT AIDE DANS
L'ELABORATION DE CE TRAVAIL.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR A.BASSET

Nous avons bénéficié de son enseignement à la Faculté de Médecine. Il a bien voulu nous faire l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de notre profonde et respectueuse gratitude.

A MESSIEURS LES MEMBRES DE NOTRE JURY

MONSIEUR LE PROFESSEUR A.BATZENSCHLAGER

MONSIEUR LE PROFESSEUR ROEGEL

MONSIEUR LE PROFESSEUR J.P. WEILL

qui a été l'inspirateur de cette thèse et nous a beaucoup aidé dans sa réalisation.

Que ce travail soit un témoignage de notre profonde reconnaissance pour la bienveillance et l'extrême cordialité avec laquelle il nous a toujours accueilli.

A NOS MAITRES
DE LA FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG.

INTRODUCTION

La sarcoïdose est considérée actuellement comme une maladie de système, une réticulo-endothéliose de nature bénigne, et tous les organes peuvent être touchés par le processus spécifique de la maladie. Mais le granulome sarcoïde semble avoir perdu peu à peu sa spécificité et nous le retrouvons dans des affections de nature diverse, provoquées par des agents de plus en plus nombreux.

La pluralité des localisations cliniques de la sarcoïdose que nous évoquerons rapidement, ne doit pas nous faire oublier ses modifications biologiques et immunologiques. Elles seront étudiées avec ses aspects anatomo-pathologiques, dans une première partie.

Une des localisations les plus rares, les plus rarement dépistées, mais pourtant une des plus intéressantes sur le plan clinique et biologique, est incontestablement la sarcoïdose rénale. Le principal objet de notre travail sera de relater une observation de sarcoïdose cutanéo-pulmonaire, dont les manifestations rénales semblent avoir été en relation avec une hypercalcémie.

L'étude du métabolisme calcique dans les sarcoïdoses, le rôle de l'hypersensibilité à la vitamine D dans la genèse de l'hypercalcémie, tels sont les problèmes dont nous envisagerons la discussion.

P L A N

PREMIERE PARTIE

I - Historique de la sarcoïdose

II - Définition

- Facteurs constitutionnels et fréquence
- Répartition géographique
- Etiologie.

III - Considérations sur l'étude clinique de la sarcoïdose

IV - Modifications biologiques de la sarcoïdose autre que celles du métabolisme du calcium

a) Le métabolisme du phosphore
b) Les protéines plasmatiques
c) La protidurie
d) Les fonctions du foie
e) Les modifications hématologiques.

V - Les réactions immunologiques

a) l'anergie tuberculinique
b) La réaction d'hypersensibilité de type retardé
c) La réaction d'hypersensibilité immédiate de type humoral
d) Le test de Kweim.

VI - Anatomie pathologique

PREMIERE PARTIE

I - HISTORIQUE DE LA SARCOÏDOSE

HUTCHINSON (43) en 1878, BESNIER (10), en 1899, TENNESSON (99) en 1892, BOECK en 1899, décrivent des lésions cutanées diverses, que BESNIER appelle : Lupus pernio ; BOECK : Sarcoïdes dermiques infiltrants ; DARIER et ROUSSY : Sarcoïdes hypodermiques. SCHAUMANN (90) fait la synthèse des différentes localisations, et, à partir de 1916, montre que les lésions ganglionnaires, pulmonaires, oculaires, osseuses, observées concomitamment aux lésions cutanées, faisaient partie d'une même entité anatomo-clinique, qu'il désigne sous le nom de : lymphogranulomatose bénigne.

Ultérieurement, PERTHES et JUNGLING décrivent avec plus de précision les lésions osseuses.

Mais c'est à PAUTRIER (76) que revient le mérite, entre 1934 et 1937, de compléter la synthèse de SCHAUMANN et d'avoir fait de la sarcoïdose une entité clinique propre.

Il montre l'importance des lésions pulmonaires et insiste sur la grande diffusion des lésions. Il rattache le syndrome de HEERFORDT à la sarcoïdose, décrit des formes de maladie sans lésions cutanées et écarte le rôle du bacille de la tuberculose, que l'on tenait jusqu'alors pour responsable de la maladie.

Ce qui permettait à feu le Pr. GERY de citer dans ses cours d'anatomie pathologique : la sarcoïdose, maladie de BESNIER-BOECK-SCHAUMANN et PAUTRIER.

Depuis 1950, nombreux sont les auteurs qui se sont préoccupés des problèmes de la sarcoïdose. LÖFGREN (59) en Suède, LONGCOPE et FREIMAN (62 ISRAEL (44), ISRAEL et SONES (47), CUMMINGS (22), SILTZBACH (92), aux Etats-Unis, TURIAF et BRUN (100) en France, JAMES (52), SCADDING (88) en Angleterre, LEBACQ (56) en Belgique, et il y en a bien d'autres. Ils ont décrit les aspects multiples de l'affection : les aspects cliniques, radiologiques, biologiques, leurs évolutions, ainsi que les moyens de diagnostic. Quatre conférences internationales ont été consacrées à la maladie :

Londres, en 1958.
Washington, en 1960 (107)
Stockholm, en 1964 (108)
Paris, en 1966.

II - DEFINITION

La définition de la sarcoïdose fut adoptée lors de la 2° conférence internationale à Washington. C'est une définition longue, mais elle nous paraît utile d'être citée :

> "La sarcoïdose représente une affection granulomateuse systématisée et de pathologie indéterminée. Les ganglions lymphatiques, médiastinaux, périphériques, les poumons, le foie, la rate, la peau, les os des phalanges et le parotide sont, dans l'ordre, les organes le plus souvent touchés. La réaction de Kweim est souvent positive et les réactions d'hypersensibilité de type tuberculinique souvent diminuées. Une hypercalciurie et une augmentation des globulines sériques sont considérées comme faisant partie de la maladie ... L'aspect histologique est le nodule épithélioïde".

Age

La sarcoïdose s'observe, dans deux tiers des cas, entre vingt et quarante ans, pour un cinquième entre quarante et cinquante ans, l'affection est rare en-dessous de vingt ans (56).

Sexe

LEBACQ (56), dans une statistique de 3 675 cas, compte 63 % de femmes et un relevé présenté à la 3° conférence internationale de la sarcoïdose, montre une prédominance féminine de 58,4 % (108).

FACTEURS CONSTITUTIONNELS ET FREQUENCE

Il existe certainement une prédisposition familiale à la sarcoïdose. La fréquence de l'atteinte est, en effet, dix fois plus forte chez les jumeaux univitellins que chez les jumeaux bivitellins. Pour les parents, les frères et soeurs des sujets atteints, la fréquence de la sarcoïdose est vingt fois plus grande.

Le mode de vie joue également un rôle important. Les poussières, la sciure de bois, le sable, le talc, le pollen, sources de microtraumatismes répétés, seraient également un facteur déclenchant de la sarcoïdose (44). Aux Etats-Unis, par exemple, la maladie se rencontre souvent chez les bûcherons et dans les villes où prédomine l'industrie du bois.

REPARTITION GEOGRAPHIQUE

Actuellement, la fréquence de la sarcoïdose ne peut s'apprécier que dans les pays où l'équipement médico-social permet le dépistage systématique de la tuberculose sur une large échelle. Ce facteur manquant, la fréquence de la sarcoïdose reste masquée en grande partie dans les autres pays. C'est en Suède que les cas dépistés aux cours des examens radiologiques sont les plus élevés : 64,0/100 000,

En Norvège 26,7/100 000,
En Hollande 24,6/100 000,
En Angleterre 20,0/100 000,
En Suisse 16,3/100 000,
En France 10,0/100 000.

Le taux est inférieur à 10,0/100 000 dans les pays suivants : Canada, Australie, Finlande, Japon, Hongrie, Brésil, Argentine. La sarcoïdose existe en Egypte, en Afrique du Nord et du Sud. La sarcoïdose est rare chez les

Indiens et les Esquimaux. Quelques cas seulement ont été rapportés chez les Chinois. Aux Etats-Unis, la fréquence de la sarcoïdose est dix fois plus grande chez les noirs que chez les blancs, alors qu'en Afrique du Sud et en Uruguay, la fréquence est la même.

ETIOLOGIE

La sarcoïdose est-elle une entité clinique ou un syndrome qui découle d'étiologies diverses ?

Le nodule épithélioïde, comme nous le verrons plus loin, n'est pas spécifique. On a, entre autres, évoqué la tuberculose, la lèpre, les infections fongiques, etc...

Certains auteurs, dont REFVEM (79) ont voulu faire jouer un rôle primordial à un terrain sarcoïdosique, mais, malgré de nombreuses recherches, rien n'a pu être prouvé.

La sarcoïdose, maladie allergique ? Certains auteurs ont voulu faire de la sarcoïdose une maladie allergique et la rapprocher des collagénoses : TEILUM (97, 98) - caractères fluxionnaires de certaines manifestations telles que polyarthrite, lésions cutanées et oculaires aiguës, modification des protides, éosinophilies sanguines dans certains cas, possibilité de lésions glomérulaires. - Cependant, tous ces caractères sont inconstants et bien peu spécifiques.

La sarcoïdose, maladie infectieuse ? L'origine infectieuse de la sarcoïdose est la plus probable, car le nodule épithélioïde s'observe dans d'autres infections ou maladies parasitaires. L'évolution, souvent spontanément régressive, ressemble également d'assez près à un processus

infectieux.

Alors, quel en serait le germe ?

Depuis 1916, on a pensé à la tuberculose, SCHAUMANN (89). Mais il faut noter l'absence de BK dans les lésions. Il n'existe pas de caséum dans le nodule épithélioïde. La négativité, et même la négativation des réactions à la tuberculine, est fréquente dans la sarcoïdose. Le traitement antituberculeux est inéfficace et la vaccination par le B.C.G. n'a pas d'effet préventif.

On a pensé à des mycobactéries anonymes. En 1960, MAC CUISTON et HUDGINS (63) remarquent la ressemblance des tracés électrophorétiques entre les sérums de malades atteints de sarcoïdose et ceux de malades qui présentent des infections à mycobactéries non classées. CHAPMANN et SPEIGHT (16) étudient le sérum de 280 sarcoïdosiques et celui de 770 témoins, en présence d'antigènes provenant de 24 souches différentes de mycobactéries inconnues : 80 % des sarcoïdosiques et 31 % des témoins présentaient des anticorps contre les antigènes mycobactériens. En outre, dans 16 cas, le taux des anticorps, qui était bas au début de la maladie, augmenta au cours de l'évolution et persista à un taux très élevé après guérison.

MANKIEWICZ (65) a pu isoler, à partir de douze prélèvements chez des malades atteints de sarcoïdose, sept souches de mycobactéries atypiques. Auparavant, on n'avait que très rarement eu l'occasion d'isoler ces souches. Enfin, en 1965, APLAS (3) mettait à profit le fait que les mycobactéries résistent aux bases . Il traite les tissus sarcoïdosiques aux colorants thiaziniques et met en évidence un très grand nombre de mycobactéries dans les tissus de 59 malades atteints de sarcoïdose. Il reste cependant à confirmer que ces mycobactéries atypiques sont bien responsables de la sarcoïdose et ne sont pas le fait d'une affection surajoutée.

III - CONSIDRATIONS SUR L'ETUDE CLINIQUE DE LA SARCOIDOSE

Dans l'ubiquité de la sarcoïdose, certains organes sont plus souvent atteints. Il ne nous appartient pas ici d'aborder les manifestations cliniques de toutes les localisations organiques de la sarcoïdose.

Certaines localisations se sont toutefois révélées avec plus de fréquence, les statistiques d'ISRAEL et SONES (46) et de CUMMINGS et coll. (22) nous ont paru les plus complètes :

- sarcoïdose respiratoire, y compris les atteintes ganglionnaires médiastinales 95 à 97 % des cas,
- sarcoïdose ganglionnaire autre que les localisations du médiastin 77 % des cas,
- sarcoïdose hépatique, d'après les signes cliniques 15 % des cas,
- sarcoïdose hépatique, d'après la ponction biopsie et l'examen histologique, 80 % des cas,
- sarcoïdose cutanée, 15 à 20 % des cas,
- sarcoïdose oculaire, 13 à 30 % des cas,
- sarcoïdose osseuse, 17 à 20 % des cas,
- sarcoïdose de la rate 8 à 15 % des cas,
- localisations diverses 14 % des cas.

En ce qui concerne les localisations plus rares, ISRAEL et SONES les répartissent ainsi, dans une statistique portant sur 160 malades :

- sarcoïdose du myocarde 3 cas
- sarcoïdose pleurale 3 cas
- sarcoïdose rénale 2 cas
- sarcoïdose naso-pharyngo-laryngée 1 cas
- purpura trombocytopénique sarcoïdosique 2 cas
- sarcoïdose du système nerveux central 2 cas
- atteinte de la 7° paire 3 cas
- sarcoïdose de l'hypophyse 2 cas

La lecture de ces chiffres montre de toute évidence la fréquence des atteintes multiples chez un même malade. Cette pluralité des lésions, constituant l'un des points les plus importants pour le diagnostic, il en sera de même pour les manifestations cliniques, vu la diversité extrême des localisations.

On évalue difficilement la fréquence des manifestations cliniques de la sarcoïdose. Si l'on s'en réfère aux seules statistiques d'autopsies - 117 autopsies effectuées par BRANSON et PARK (12) - on remarque une faible proportion de lésions d'organes "nobles" : coeur et système nerveux, dont l'atteinte a été mortelle, tandis que les manifestations cliniques, au niveau d'organes présentant souvent des lésions histologiques spécifiques, sont restées bénignes et passagères et n'ont pas été découvertes.

Les statistiques biopsiques sont de deux catégories :

- celles concernant les organes suspects cliniquement de sarcoïdose,
- celles effectuées systématiquement sur des tissus qui, cliniquement, semblent indemnes de toute atteinte de sarcoïdose.

C'est ainsi que les biopsies effectuées systématiquement sur les bronches, le foie, les muscles, ont montré une diffusion histologique de la sarcoïdose, surtout en période aiguë de la maladie, en dehors de toute

manifestation clinique.

Il faut noter que, depuis le dépistage systématique de la tuberculose, soit par la médecine du travail, universitaire, ou lors des examens prénuptiaux ou prénataux, on a découvert grand nombre de sarcoïdose, pulmonaires ou médiastinales, qui évoluaient de façon asymptomatique. Et ce n'est qu'après le diagnostic radiologique de la maladie que l'on a pu faire entrer, grâce à la biopsie, une évolution clinique latente, quelque soit l'atteinte de l'organe dans le concept de la sarcoïdose.

D'autre part, cette maladie peut se présenter de deux façons, soit sous une forme aiguë, soit sous une forme chronique ; la forme chronique n'est pas forcément précédée de la forme aiguë, de même que les manifestations cliniques peuvent être isolées ou diversement associées, ou même se succéder, chez un même malade.

La réputation de bénignité de la sarcoïdose appelle également quelques réserves. De nombreux cas, finissent par guérir spontanément ou sous l'influence de traitement cortisonique. Les formes torpides, à évolution progressivement envahissante, bien que compatibles avec une longue survie, comportent souvent un pronostic fonctionnel sévère. Nous citerons pour exemple :

1) L'insuffisance respiratoire avec décompensation cardiaque dans les formes pulmonaires,
2) Les troubles de la conduction auriculo-ventriculaire responsables d'asystolie aiguë, par l'atteinte élective du faisceau de His ou l'infiltration myocardique diffuse dans les localisations cardiaques,
3) Les troubles neurologiques de pronostic grave dans les localisations cérébro-méningées.

La mortalité varierait beaucoup suivant les auteurs, 5 % pour TURIAF et BRUN (100), 15,5 % pour CUMMINGS et coll. (22).

IV - MODIFICATIONS BIOLOGIQUES DE LA SARCOÏDOSE

Nous n'étudierons pas ici les variations de la calcémie et de la calciurie dans la sarcoïdose. Nous y reviendrons dans la deuxième partie de ce travail.

a - Le métabolisme du phosphore

D'après CROSNIER (21), les cas d'hypophosphorémie seraient rares dans la sarcoïdose, et PUTKONEN et coll. (78), travaillant sur 39 cas, ont constaté que les phosphorémies basses et significatives ne se trouvent que dans les formes chroniques. Nous rappelant que le métabolisme du phosphore est lié aux lipides, il se pourrait que ces troubles soient en rapport avec une perturbation de la synthèse des phospholipides. Quoiqu'il en soit, la questions reste encore posée et sans réponse.

b - Les protéines plasmatiques

SALVESEN (87) signale, en 1935, une hyperprotidémie plasmatique avec un taux supérieur à 80 g/l dans 25 à 60 % des cas qu'il étudie. Elle varie dans une large mesure. Il faut remarquer que cette hyperprotidémie intéresse surtout les gamma-globulines, quelquefois les alpha 2 et les bêta-globulines . Quant aux alpha 1, elles sont toujours normales. En ce qui concerne les albumines, elles sont quelquefois augmentées, puisqu'on observe parfois des hyperprotidémies avec tracé électrophorétique normal. L'hypergamma-globulinémie est surtout marquée dans les formes chroniques évolutives. Les alpha 2 et les bêta sont augmentées dans tous les stades.

NORBERG (73), JAMES (52) étudiant les variations de la protidémie dans la sarcoïdose, constate que, dans 85 cas sur 246, il trouve une augmentation des protides. Mais, mise à part une augmentation de la vitesse de sédimentation dans les cas avec hyperglobulinémie, il ne trouve aucune anomalie. En ce qui concerne les variations de la protidémie dans la sarcoïdose, MAYOCK et coll. (69), constatent qu'ils rencontraient 19 cas d'hyperprotidémie dans le sérum de 149 malades étudiés. Mais ce sont de fausses réactions dues à une symptomatologie ancienne.

En conclusion, il faut dire que l'hyperprotidémie existe dans la maladie de BESNIER-BOECK-SCHAUMANN. Elle porte surtout sur les gamma, alpha 2 et bêta globulines, plus rarement sur les albumines.

c - La protidurie

Elle est étudiée par LEBACQ (56). Il constate qu'elle est inférieure à 0,5 g/l. chez 35 sur 100 malades ; elle est supérieure à 1 g/l dans 4 cas avec atteinte rénale probable.

d - Les fonctions du foie

La rétention de la BSP a souvent été déterminée. 23 sur 49 malades de LEBACQ (56) avaient une rétention supérieure à 6 % à la 45° minute. Il n'y avait pas, dans ce groupe, de relation significative entre la rétention de la BSP et la ponction biopsique du foie. Le test de Mac Lagan était perturbé chez 21 malades sur 97 dans la série de LEBACQ (56). Mais ce trouble est, sans aucun doute, en rapport avec les anomalies des protéines. Les phosphatases alcalines, d'après MAYOCK et coll. (69) sont élevées dans 35 % des cas. Pour LEBACQ (56), l'élévation des P.A. n'est présente que dans 5 % des cas ; cette élévation n'est pas en rapport avec une hypercalcémie, ni avec une lésion osseuse, mais pourrait être due à

une atteinte hépatique par compression des canalicules biliaires par des nodules épithélioïdes.

e - Les modifications hématologiques

1) Cent cas sont étudiés par LEBACQ (56). Il s'occupe surtout de la modification des lignées blanches et rouges. En effet, il ne faut pas confondre les anomalies hématologiques rencontrées dans la sarcoïdose en général et celles trouvées dans une maladie de BESNIER-BOECK-SCHAUMANN, intéressant uniquement les organes hématopoïétiques. Donc, sur 100 cas, LEBACQ ne remarque que 20 % d'anémie modérée. Cette anémie, d'ailleurs mal précisée, est superposable à celle rencontrée dans les maladies chroniques traînantes, telles les néoplasmes, la tuberculose, le rhumatisme chronique évolutif ou l'amylose. Le taux de fer sérique est souvent normal, ainsi que la durée de vie des hématies.

2) La lignée blanche est peu atteinte dans la sarcoïdose. LEBACQ trouve un taux moyen de 6.300 globules blancs avec des valeurs extrêmes entre 2.100 et 13.000. Ces chiffres n'ont donc aucune valeur absolue. On note cependant, avec MAYOCK (69), une éosinophilie supérieure à 5 % dans 24 % des cas, ainsi qu'une monocytose dans 27 % des cas.

Que conclure de ces faits ? Si on compare ces résultats aux taux normaux d'une population identique, on ne peut conclure que la maladie de BESNIER-BOECK-SCHAUMANN est de type allergique.

3) Le nombre des plaquettes est très peu souvent diminué. 1,9 % des cas chez MAYOCK et coll. (69) et 3 cas sur 63 malades chez LEBACQ (56).

4) La vitesse de sédimentation est généralement augmentée (69), environ 60 % des cas pour MAYOCK et 61 % des cas pour LEBACQ (56). Cependant, cette augmentation de la vitesse de sédimentation ne se rencontre d'une façon spectaculaire que dans les cas aigus. La vitesse de sédimentation reste normale ou subnormale dans les cas chroniques.

V - LES REACTIONS IMMUNOLOGIQUES

La fréquence de l'anergie tuberculinique rencontrée au cours de la sarcoïdose a incité de nombreux auteurs à élargir leur champ d'action et à s'intéresser à un ensemble de réactions immunologiques. Nous verrons l'anergie tuberculinique, l'hypersensibilité retardée ou cellulaire, l'hypersensibilité immédiate ou humorale et enfin, le test de Kweim.

a - L'anergie tuberculinique

On pratique, soit l'intradermo-réaction de Mantoux, soit la cuti-réaction de Von Pirquet. Les doses de 10 ou 100 unités. Ces réactions, pratiquées en 13 séries totalisant 1967 sujets, révèlent l'existence d'une allergie tuberculinique chez 78 % d'entre eux. Nous constatons que le nombre des sujets ayant une réaction positive est, en proportion, beaucoup plus important (pour des groupes d'âge identiques) chez les sujets indemnes que chez les sujets atteints de sarcoïdose.

Alors, que penser de cet état de fait ?

- ou bien, la sarcoïdose atteint plus spécialement les sujets ne réagissant pas à la tuberculine ;
- ou bien, la sarcoïdose négative les réactions tuberculiniques.

Cette preuve du virage inverse de la sensibilité tuberculinique a été apportée par les études de SUTHERLAND, MITCHELL, HART (94) qui, travaillant sur 54.000 sujets âgés de 13 à 15 ans par test intradermique,

partagent ces sujets en deux catégories :

- parmi les tuberculino-positifs, ils choisissent les positifs à trois unités, et les négatifs à trois unités, mais positifs à cent unités. Ces derniers sont surveillés pendant dix ans. Pendant ce laps de temps, 52 cas de sarcoïdoses ganglio-hilaires et pulmonaires sont diagnostiqués. La fréquence de la sarcoïdose est la même dans les différents groupes : sujets négatifs vaccinés, sujets négatifs non vaccinés, sujets positifs à trois unités, et sujets positifs à cent unités.

Il n'y a donc pas, avant l'apparition de la sarcoïdose, de différence en ce qui concerne la sensibilité à la tuberculine entre les sujets qui peuvent présenter une sarcoïdose et les autres. Quand la réaction tuberculinique se négative chez les sujets sarcoïdosiques, cette négativation a lieu au début ou peu après l'apparition de la maladie. Elle ne précède pas cette apparition. Ce qui prouve que l'hypothèse selon laquelle l'incapacité à développer et à maintenir l'anergie tuberculinique, n'est pas due au facteur "terrain sarcoïdosique préalable" (ISRAEL et SONES (48)).

La vaccination par le B.C.G. ne modifie en aucune façon l'anergie tuberculinique des sarcoïdosiques. La sensibilité à la tuberculine peut être provisoirement transférée aux sarcoïdosiques tuberculino-négatifs par l'injection de leucocytes de sujets tuberculino-positifs (Les sarcoïdosiques se comportent là comme des sujets normaux tuberculino-positifs ; ils ne possèdent donc pas, comme on l'a supposé, d'anticorps spéciaux inhibant la tuberculine), URBACH, SONES, ISRAEL, LEBACQ.

b - La réaction d'hypersensibilité de type retardé

Les réactions à l'antigène anti-coquelucheux, au virus ourlien, sont moins fréquemment positives chez les sarcoïdosiques. Le rejet des homogreffes a frappé LEBACQ qui constate qu'une homogreffe cutanée commence

à être modifiée vers le 70° jour chez le sujet atteint de sarcoïdose, alors que, chez le sujet normal, la modification commence vers le 10° jour. Il faut noter, cependant, que cette sensibilité retardée se retrouve dans d'autres maladies de système, à savoir, la maladie de Hodgkin et les leucémies lymphoïdes.

c - La réaction d'hypersensibilité immédiate de type humoral

Les sensibilités de type humoral, liées à des anticorps circulants, sont normales dans la sarcoïdose. Il n'y a que le test au latex qui a été positif dans 18 % des cas d'après MILLER, et dans 6 cas sur 61, soit 10 % des cas, dans les études de KUNKEL. Que conclure de ces faits ? Peut-être l'atteinte des ganglions médiastinaux est-elle la source d'un complexe antigène-anticorps ???

d - Le test de Kweim

En quoi consiste-t-il ?

Comme nous l'avons vu auparavant, c'est une intradermo-réaction pratiquée avec une suspension thyndalisée de broyat de ganglions sarcoïdiens. C'est, en somme, une réaction d'hypersensibilité cutanée, à des extraits tissulaires sarcoïdosiques. Chez nombre de malades atteints de la maladie de BESNIER-BOECK-SCHAUMANN, il apparaît, après injection, un nodule de tissu sarcoïde typique. La réponse est une papule indurée, présentant à l'examen histologique un follicule épithélioïde. Il n'apparaît qu'au bout de quelques semaines. Cette réaction peut pécher par défaut ou par excès (positivité chez un sujet tuberculeux ou chez un sujet normal). Certains auteurs considèrent ce test comme spécifique et lui ont accordé de grands espoirs. Cependant, dans sa forme actuelle, il ne faut lui accorder qu'une confiance limitée. C'est ainsi, qu'une étude statistique d'ISRAEL et SONES (45), qui concerne cette réaction, s'est avérée positive dans 42 %

des cas chez les tuberculeux, alors qu'elle n'était positive que dans 21 % des cas chez les sarcoïdosiques.

Bien entendu, on peut, comme l'a fait LEBACQ, injecter des leucocytes provenant de sujets sarcoïdosiques. Ce test, à ce moment, est nettement plus concluant. LEBACQ (56) conclut à un résultat positif dans 3/4 des cas. Quoiqu'il en soit, le test de Kweim pratiqué actuellement par quelques rares laboratoires, n'est pas pathognomonique de l'affection sarcoïdosique. On devra donc ne le considérer comme vraiment positif que dans un contexte clinique et à la lumière d'examens complémentaires (biopsiques, sanguins, etc...) (75).

VI - ANATOMIE PATHOLOGIQUE

La maladie de BESNIER-BOECK-SCHAUMANN est encore définie par son unité histologique : le nodule épithélioïde, appelé aussi nodule sarcoïde. Il se retrouve dans toutes les lésions, quelqu'en soit le siège. Ce nodule, de la grosseur d'un grain de mil, est bien limité. Il doit son nom aux cellules épithélioïdes qui le constituent et qui sont des éléments étoilés polyédriques. Il faut cependant noter que ce nodule n'a pas la spécificité qu'on a voulu lui attribuer et qu'il peut être confondu avec d'autres lésions histologiques d'aspect voisin : lèpre, tuberculose, etc...

Les cellules épithélioïdes qui le constituent ont un cytoplasme acidophile finement granuleux et homogène, avec noyau excentrique et finement réticulé. Ces cellules sont juxtaposées et sans ordre.

Les dernières études, pratiquées au microscope électronique, ont permis de mettre en évidence l'existence d'un appareil de Golgi important avec un réticulum endoplasmique contenant de grandes vacuoles d'origine phagocytaire. On rencontre en outre, en plus des cellules décrites plus haut, des cellules géantes multinuclées, qui dériveraient des éléments épithélioïdes et qui contiendraient des inclusions de trois types :

a - les corps de Schaumann, faits de stratifications sidéro-calcaires alternées avec une substance d'origine protidique,

b - les corps astéroïdes, fréquents dans la lèpre, qui se trouvent à l'intérieur d'une vacuole évoquant la forme d'une araignée ou d'une roue,

c - les centrosphères, qui sont des centrioles capables de se diviser

très activement.

D'après UEHLINGER (101), ces trois formes d'inclusion seraient les stades évolutifs d'un même processus.

Mais le nodule renferme également des lymphocytes qui forment une couronne à la périphérie, ainsi que des plasmocytes et des histiocytes. Il y a peu de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles.

Ce nodule est enchâssé dans un anneau de réticuline qui le pénètre en formant des logettes, contenant chacune trois à quatre cellules. Il est bien vascularisé, souvent à partir d'un vaisseau centro-nodulaire (106).

Cytogenèse des nodules

BARRIE, BOGOCH, LOVELOCK, STONE ont pu noter un stade prégranulomateux, caractérisé par de l'oedème, une réaction inflammatoire exsudative, ainsi qu'une destruction des parenchymes et une infiltration de cellules mononuclées, ce qui ferait penser que les cellules épithélioïdes proviendraient des transformations locales des cellules du système réticulo-endothélial et histiocytaire.

Evolution du nodule épithélioïde

Le nodule épithélioïde persiste pendant des années, dans les formes aiguës comme dans les formes chroniques (dix à vingt ans). Il évolue parfois vers la résorption, sans laisser de traces. Il apparaît alors une nécrose fibrinoïde caractérisée par une dégénérescence éosinophile du cytoplasme et un rétrécissement concentrique du noyau. La nécrose est toujours peu abondante, contrairement à la dégénérescence caséeuse de la tuberculose. On retrouve cette disparition spontanée dans un tiers des cas

environ (RICKER et CLARK (80)).

Cependant, la forme la plus fréquente dans l'évolution du nodule épithélioïde est la transformation hyaline et la fibrose. Il y a apparition de lamelles de substance hyaline à la périphérie du nodule qui, peu à peu, l'envahit complètement. Cette substance ressemble à la substance amyloïde, mais ne donne pas les mêmes réactions tinctoriales. Les fibres collagènes s'épaississent ; les cellules épithélioïdes se rétracent, et il résulte en définitive une masse polygonale fibrohyaline.

Ces critères histologiques du nodule sarcoïde isolé, ou même de quelques nodules épars, n'ont rien de pathognomonique. Par contre, l'accumulation d'éléments épithélioïdes dans un secteur tissulaire, leur répartition en divers points d'un même tissu et surtout dans différents organes, prennent un caractère de spécificité et confèrent de solides bases anatomo-pathologiques au diagnostic de la sarcoïdose. Cependant, même généralisée, ils restent à interpréter dans les contextes cliniques et biologiques de la maladie, car la non-spécificité du nodule épithélioïde existe (J. TURIAF et J. BRUN (100)). On rencontre des images histologiquement identiques dans de nombreuses maladies, soit diffuses, telles la tuberculose non caséeuse, la lèpre, la brucellose, les maladies fongiques et parasitaires (histoplasmoses et coccidioïdomycose) ou soit localisées, dans les ganglions drainant certaines tumeurs néoplasiques, lésions post-traumatiques, infectieuses, ou dans les réactions au zirconium, au quartz et au beryllium.

Signification des nodules épithélioïdes

REFVEM (79) étudie avec beaucoup de soins la formation expérimentale du nodule épithélioïde. Ces cellules épithélioïdes peuvent apparaître :

- soit directement, par injection de phospholipides ou de produits renfermant des phospholipides,
- soit indirectement, par une sorte de réaction post-microtraumatique de l'organisme quand l'irritant, à savoir poussière de quartz par exemple, est entouré secondairement de substances contenant des phospholipides,
- soit indirectement encore par maladie allergique, déclenchant un mécanisme immunologique, lorsque l'irritant ou allergène contient des phospholipides. Toujours dans le même ordre d'idées, l'allergène serait bactérien ou viral, à moins qu'il ne s'agisse d'une allergie au bois résineux, en raison d'une prédilection de l'affection pour les bûcherons, les ébénistes, les menuisiers,
- enfin, il y aurait une idiosyncrasie à la vitamine D du fait d'une assez grande fréquence, 35 % environ, d'hypercalcémie et d'hypercalciurie (13).

Actuellement, on pourrait encore penser que la sarcoïdose serait d'origine tuberculeuse. Cependant, il faut noter l'absence de BK et de caséum au sein du nodule, la négativité des réactions à la tuberculine, l'inefficacité complète du seul traitement antituberculeux et l'absence d'effets préventifs de la vaccination par le B.C.G. Toutefois, dans la sarcoïdose, nous sommes en présence d'un mécanisme immunologique analogue à celui de la tuberculose et d'autres affections.

En résumé, le nodule sarcoïde peut être considéré comme une réponse tissulaire et organique de type immunitaire, caractérisé par une réponse de type spécial du système réticulo-endothélial et déclenchée par des affections de nature diverse.

P L A N

DEUXIEME PARTIE

..

LA SARCOIDOSE RENALE

I - Une observation de sarcoïdose avec hypercalcémie et manifestations rénales

II - La sarcoïdose rénale

1) Fréquence de l'atteinte rénale au cours de la sarcoïdose
2) Nature de l'atteinte rénale au cours de la sarcoïdose
   A - Les manifestations rénales de la sarcoïdose où interviennent les facteurs autres que ceux du métabolisme du calcium.
   B - L'atteinte rénale due à l'hypercalcémie et à l'hypercalciurie dans la sarcoïdose,
      1) L'hypercalcémie dans la sarcoïdose
      2) La calciurie dans la sarcoïdose
      3) Le syndrome hypercalcémique et les lésions rénales
         a - Les phénomènes de calcification
         b - Les phénomènes dégénératifs
         c - La néphrite par perte d'eau.

Conclusions sur les néphropathies dans la sarcoïdose.

III - Explication physio-pathologique des troubles du métabolisme du calcium dans la sarcoïdose

1) L'hypercalcémie est due à la destruction osseuse par le granulome spécifique.
2) L'hypercalcémie est liée à un trouble du métabolisme des protéines
3) L'hyperparathyroïdisme est associé à la sarcoïdose.
4) L'hypercalcémie de la sarcoïdose est due à une hypersensibilité de l'organisme à la vitamine D.

IV - Rôle de la vitamine D dans le métabolisme du calcium dans la sarcoïdose

Conclusion

DEUXIEME PARTIE

LA SARCOIDOSE RENALE

UNE OBSERVATION

I - OBSERVATION CLINIQUE

Monsieur R.W..., instituteur, âgé de 33 ans, vu en consultation, est adressé en clinique au mois d'avril 1961, pour anorexie complète et vomissements abondants, évoluant depuis deux jours, associés à un état de découragement psychique intense.

L'interrogatoire, à part quelques angines et flatulences digestives postprandiales, ne révèle aucun antécédent médical notable antérieur à 1960. Le malade n'a subi, par ailleurs, aucune intervention chirurgicale.

En décembre 1960, Monsieur R.W... avait consulté un médecin dermatologiste pour une éruption au niveau de la région frontale gauche. L'aspect de la lésion est évocatrice d'un lupus tuberculeux. Il s'agissait, en effet, de quelques éléments éruptifs à bords diffus, arrondis, plus ou moins translucides et rosés, de la taille d'une lentille. Cependant, le diagnostic ne put être établi de façon absolue, une biopsie cutanée ayant été jugée impraticable à ce niveau. La radiographie pulmonaire, réalisée à l'époque, ne révélait aucune lésion parenchymateuse ou ganglionnaire visible ; la cuti-réaction était négative.

Le malade est néanmoins soumis à un traitement tuberculostatique d'épreuve, comportant l'administration, pendant quinze jours, de Rimifon, de calcium et de vitamine D. Il présente, à la suite de cette thérapeutique, un syndrome digestif fait d'épigastralgies sans rythmicité ni irradiations particulières, d'éructations, de vomissements répétés, alimentaires et bilieux, et d'un abattement psychique considérable.

Divers traitements, comportant notamment : Citrate de Bétaïne, solution de Bourget, Bismuth, ont été instaurés à domicile, en plus d'un régime hépatique strict. L'état de Monsieur R.W... ne manifeste, en fait, aucune tendance à l'amélioration ; les vomissements se répètent, entrainant un syndrome de déshydratation avec soif intense et hyperazotémie à 0,56 g o/oo.

Le malade est adressé en milieu hospitalier au début du mois de mars 1961, où il séjourne jusqu'au 24. Sous l'effet d'une thérapeutique associant :

- rehydratation parentérale par sérum glucosé,
- vitaminothérapie,
- hépato-protecteurs,

l'état général s'améliore progressivement et l'azotémie se normalise à un taux de 0,36 g o/oo.

Le bilan radiologique, pratiqué lors de ce séjour, comportait un transit digestif, une cholécystographie et une urographie intraveineuse.

Le transit digestif, ainsi que la cholécystographie, se sont révélés normaux. L'urographie, par contre, faisait état d'une mauvaise opacification des voies excrétrices urinaires.

Le 24 mars, Monsieur R.W... quitte le service guéri, pour regagner son domicile, où il reprend son traitement, Rimifon, Calcium et vitamine D.

Moins d'une semaine plus tard, les nausées, les vomissements et l'anorexie recommencent de plus belle, un syndrome dépressif extrêmement important s'installe parallèlement, et le malade est réadmis en clinique au début du mois d'avril 1961.

A son admission, il met d'emblée l'accent sur l'intensité de ses troubles digestifs. L'état nauséeux est permanent, les vomissements répétés surviennent au rythme de deux à trois par jour. Ils sont, le plus souvent, alimentaires ou bilio-alimentaires. Le malade se plaint également de douleurs épigastriques d'intensité variable, sans indications précises et sans rythmicité particulière, ainsi que d'une constipation opiniâtre. Il ne présente ni céphalées, ni rachialgies, mais une anorexie complète, évoluant depuis quatre jours.

L'examen clinique révèle d'emblée un amaigrissement assez important ; le malade ne pèse, en effet, à l'admission, que 68 kg 400, pour un poids habituel de 74 kg.

Egalement frappante est l'importance des signes de déshydratation :
- le teint est grisâtre,
- la peau est sèche et garde le pli,
- les globes oculaires sont enfoncés et hypotoniques.

On constate, à la palpation, une sensibilité prononcée du creux épigastrique et de l'hypochondre droit. Il existe, par ailleurs, une splénomégalie cliniquement percutable et palpable. L'auscultation cardiaque et pulmonaire ne présente aucune particularité. Il n'existe, enfin, aucun trouble neurologique décelable. La tension artérielle est de 12/8.

La réapparition des signes cliniques, quelques jours seulement après la première hospitalisation, l'absence de lésions organiques radiologiquement visibles au transit digestif, et enfin, l'altération importante et rapide de l'état général, ont conduit à envisager l'hypothèse d'une cause toxique ou médicamenteuse. Immédiatement, on pense à une intolérance au Rimifon, mais celle-ci ne s'accompagne pas de tels signes de déshydratation.

Réinterrogé, Monsieur R.W... signale alors, qu'il a pris, entre le 1° janvier 1961 et le 26 mars 1961, six ampoules de Stérogyl 15.

Il semblait possible dès lors, de rapprocher les symptômes digestifs et rénaux présentés par ce malade, à ceux observés, le plus souvent chez l'enfant, dans les hypervitaminoses D2.

Cette hypothèse est encore renforcée par le résultat des premiers dosages biologiques qui révèlent :
- une azotémie à 0,98 mg o/oo,
- une hypercalcémie à 140 mg o/oo,
- une importante hypercalciurie, supérieure à 300 mg par 24 h.

Cette affection, qui chez l'adulte régresse généralement dans un délai relativement court, ceci en raison de la tolérance souvent importante vis-à-vis de la vitamine D2, ne montra aucune tendance à la rétrocession chez Monsieur R.W...

Le taux sanguin d'urée restait constamment supérieur aux valeurs normales, de même que la calcémie et la calciurie. Il existait également une légère hypophosphorémie. Les symptômes cliniques, par ailleurs, persistaient de manière parallèle.

C'est alors que l'on a évoqué l'hypothèse d'une sarcoïdose. On sait, en effet, qu'une telle intolérance à la vitamine D 2 se retrouve classiquement dans la maladie de Besnier-Boeck-Schaumann. L'apport de vitamine D2 entraîne parfois une hypercalcémie et une insuffisance rénale avec une rapidité d'apparition qui en fait presque un test de la maladie. Les différents résultats des investigations complémentaires, la présence d'adénopathies médiastinales avec cuti- et intradermo-réaction négatives, et notamment la biopsie d'un nodule cutané thoracique, découvert a posteriori, ont permis de confirmer le diagnostic.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

I - Examens sanguins

a) Hémogrammes

	4.4.61	18.4.61	12.5.61
HB	76	73	72
G.R.	3 720 000	3 680 000	3 740 000
G.B.	4 300	4 500	5 300
V.G.	1,02	1,00	0,97
Formule	P.N. 68	P.N. 70	P.N. 69
	P.E. 3	P.E. 3	P.E. 5
	B. 2	B. 1	
	L. 25	L. 25	L. 26
	M. 2	M. 1	

b) Ionogramme

	1.4.61	3.4.61	5.4.61	12.4.61	13.4.61
CL : g o/oo	3,55	3,45	3,62	3,44	3,55
Na : g o/oo	3,45	3,44	3,85	3,55	3,77
K : mg o/oo	1,95	1,92	1,98	2,08	1,52
RA : val. %	56,6 V			48,7 V	58,9 V
Hématocrite		35 %	36 %	31 %	31 %

c) Bilan phosphocalcique

	1.4.61	3.4.61	5.4.61	7.4.61	13.4.61
Ca : mg o/oo	145	140	140	142	118
P : mg o/oo	28	20			49

Urée g o/oo 1,30 - 0,94 - 0,83 - 0,84 - 0,76 - 0,73 - 0,66 - 0,55

Glycémie 0,85 g o/oo - 0,96 o/oo.

V.S. 27/67.

d) Protéinogrammes

1) Tests de floculation

alpha-globulines	24° Vernes
alpha-globulines	33° Vernes
Bêta lipoprotéines	60° Vernes
Gamma-globulines	14° Vernes

2) Electrophorèse

Protides totaux	74,6 g o/oo
Albumine	56,0 %
alpha 1 globulines	7,0 %
alpha 2 globulines	6,0 %
Bêta globulines	11,5 %
gamma-globulines	19,5 %
Rapport A/G	1,27.

II - Examens urinaires

	4.4.61	6.4.61	12.5.61
Albumine	faibles traces		faibles traces
Sucre	ø		ø
Sédiment :	qqs leucos. qqs hématies cell. cystiques hyéliques rén.	qqs leucos rares hématies qqs cylindres hyalins	qqs leucos rares hématies nbr. cylindres
Culture		stérile absence de BK	

	3.4.61	5.4.61	12.4.61	17.4.61
Vol. urinaire	1,700 l.	1,900 l.	2,400 l.	1,500 l.
Urée g/l.	10,84	10,59	11,35	11,35
Urée g/24 h.	18,428	20,021	27,240	17,025
Calcium g o/oo	0,200	0,186		0,160
$P(P_2O_2)$ g o/oo	1,42			

III - Bilan radiologique

A) Abdomen à vide

La calcification des os est sensiblement normale. Au niveau des parties molles, il n'y a aucun dépôt calcaire. Il n'y a qu'au niveau du petit bassin qu'on croit voir à gauche le contour interne d'un vaisseau un peu dense. Dans les régions rénales, pas d'image nette de calcul. La région rénale droite est cependant mal visible, à cause de l'angle hépatique rempli de gaz, situé anormalement haut. La rate, guère allongée, paraît un peu large.

B) Thorax (20.4.61)

Le parenchyme pulmonaire est clair. Le hile gauche est un peu large. Son aspect est suspect d'une légère adénopathie, pour le moment cependant, encore dans les limites normales. Coeur et aorte sans particularités. Médiastin post. peu clair à la hauteur des hiles. Diaphragme bien mobile.

- Thorax (12.5.61).

Pas de changement important depuis le 20.4.61. Le parenchyme pulmonaire reste libre. Les deux hiles, surtout le hile gauche, sont toujours un peu larges. Aspect suspect d'une légère adénopathie.

C) Transit digestif (20.4.61)

Oesophage à parois souples ; estomac un peu refoulé vers la droite. Les courbures gastriques sont souples ; le pylore est libre. Bulbe déformé, sans image de niche. Cadre duodénal anguleux, non élargi.
6 h.p.c. Côlon rempli jusqu'à l'angle hépatique,
24 h.p.c. Le côlon gauche n'est toujours pas visible.
On fait un dernier cliché du côlon après lavement évacuateur, le côlon est irrégulièrement rempli jusqu'au rectum. L'angle colique est un peu refoulé par la rate.

Conclusion : Pas de changement important en comparaison avec les clichés apportés par le malade. Pas de signe d'ulcère ou d'infiltration de l'estomac ou du bulbe. Transit colique trop lent.
Estomac et angle splénique du côlon un peu refoulé par une rate modérément augmentée de volume.

D) Crâne (20.4.61)

Calotte crânienne assez inhomogène, à structure un peu grossière, mais sans aspect typique. Pas de signe d'un foyer localisé. Selle turcique

sans particularité.

E) Mains (20.4.61)

La calcification est bonne ; dans l'extrémité distale du 4° métacarpien droit, on voit un petit éclaircissement kystique, solitaire. Pas de signe de réaction périostée. Actuellement, pas d'image typique d'une maladie de Besnier-Boeck-Schaumann.

F) Pieds (20.4.61)

L'extrémité distale du premier métatarsien droit présente deux très petits éclaircissements. Pas d'autre image suspecte.

IV - Examen histologique

Biopsie de nodule cutané (effectué par le Pr. WORINGER).

On trouve dans le derme superficiel et moyen un infiltrat constitué par des nodules épithélio-giganto-cellulaires, entourés d'une sclérose du collagène dermique, contenant des lymphocytes. Comme l'image histologique ressemble surtout à un granulome à corps étranger, on a regardé au microscope polarisant, pour éventuellement dépister un granulome silicotique. En réalité, il n'en est rien. Il faut donc admettre la possibilité d'une maladie de Besnier-Boeck-Schaumann.

Un lupus tuberculeux semble également à être éliminé. Il faut cependant relever que le collagène cicatriciel ne fait pas partie classiquement de l'image histologique du B.B.S. Le contexte clinique devra rechercher les signes nécessaires pour appuyer le diagnostic.

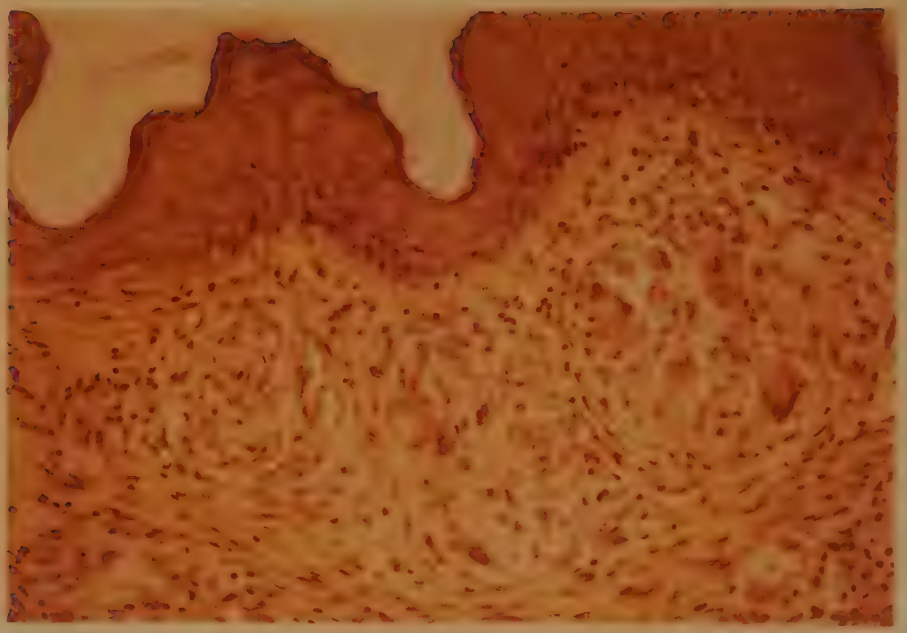


Photo n° 1. Follicules épithélioïdes superficiels au niveau du nodule cutané biopsié.

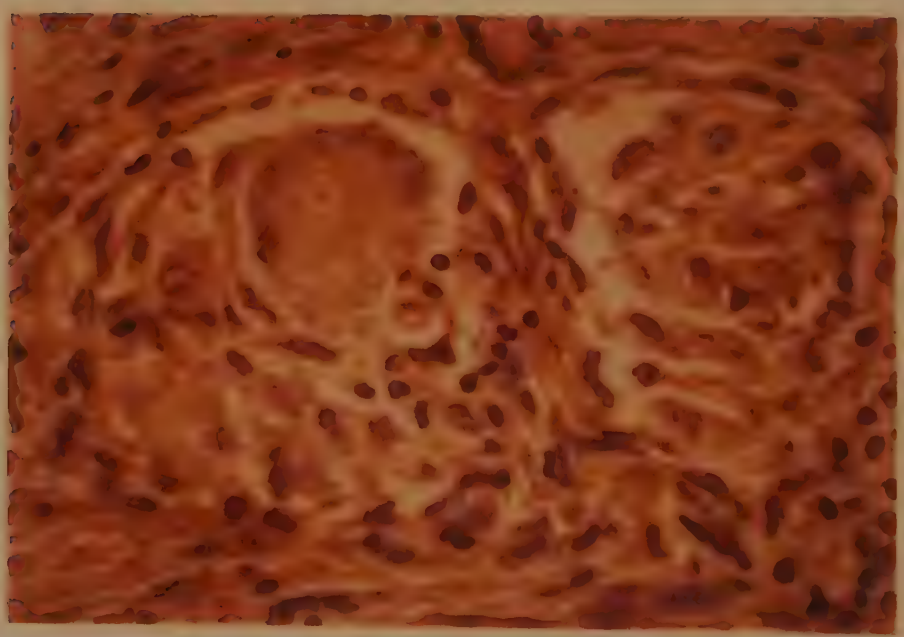


Photo n° 2. Détail de la coupe. Follicule épithélioïde et gigantocellulaire : avec corps de Schaumann.

Evolution

Le malade fut soumis à une thérapeutique comportant :
- une réhydratation par voie parentérale par sérum glucosé et physiologique,
- la suppression complète d'apport exogène en vitamine D 2,
- l'administration d'un régime pauvre en calcium.

Compte tenu des signes d'atteinte rénale objectivée par l'urographie intraveineuse, l'hyperazotémie constante et les clearances urinaires basses, Monsieur R.W... a été soumis également à un traitement par Dexaméthasone à raison de six fois 0,50 mg par jour.

Sous l'effet de cette thérapeutique, l'état de Monsieur R. W... s'est progressivement amélioré, la symptomatologie clinique a régressé entièrement, l'alimentation put se faire d'une manière tout à fait normale, entraînant une reprise pondérale de 6 kg. L'azotémie s'est abaissée progressivement pour se stabiliser à des valeurs normales, de même que la calcémie.

Au départ du malade, la splénomégalie, cliniquement décelable lors de l'admission, avait entièrement disparu. Seules, persistaient les adénopathies médiastinales.

Le malade fut réhospitalisé six mois plus tard, pour une albuminurie à 3 g o/oo apparue au décours d'un épisode angineux. Le malade se plaignait d'une asthénie intense et signalait l'existence, depuis quelques jours, d'un oedème palpébral. Ces troubles ont régressé spontanément, en quelques jours. Néanmoins, le taux d'urée à 0,49 o/oo et surtout, la présence d'hématies et de cylindres granuleux et hyalins dans les urines, avec diminution de moitié de la clearance de l'urée, permettait

de confirmer l'hypothèse d'une nouvelle poussée de néphrite.

Il n'existait plus aucun signe clinique d'oedème, ni d'hypertension artérielle. La rate n'était plus percutable et seule, la persistance d'un petit nodule au niveau de la région fessière gauche, rappelait l'atteinte de Besnier-Boeck-Schaumann antérieure.

Devant la persistance d'une affection bucco-pharyngée, d'une vitesse de sédimentation de 15/40 et d'un taux d'antistreptolysine à 240 unités, le malade fut l'objet d'une amygdalectomie en juin 1962.

Dans les suites de l'intervention, Monsieur R.W... a présenté une azotémie transitoire à 0,60 g o/oo, mais, sous l'effet d'une thérapeutique comportant : repos complet, régime désodé, pénicillithérapie parentérale, hypoazotémique et androgènes non virilisants, son état s'est rapidement amélioré et les examens rénaux se sont normalisés. Le contrôle thoracique révélait néanmoins un hile gauche encore élargi.

Monsieur R.W... a été revu pour contrôle au mois de décembre 1966. L'état général est excellent et on ne constate aucun signe d'oedème. L'image pulmonaire ne montre plus aucune trace des opacités ganglionnaires, anormales, constatées antérieurement. Le bilan rénal fonctionnel s'inscrit dans les limites normales.

Résumé de l'observation

Notre malade, Monsieur R.W..., traité pour lupus tuberculeux au front, par Rimifon, calcium et une dose relativement faible de vitamine D (90 mg) répartie sur quatre mois, se présente à notre consultation avec des signes cliniques à prédominance digestive : anorexie, nausées, vomissements, soif intense, constipation, accompagnés d'un douloureux état de découragement.

Après avoir éliminé une intolérance au Rimifon, nous pensons, devant une calcémie élevée à 140 mg/l et une calciurie aux environs de 200 mg/l. à des phénomènes d'intolérance à la vitamine D. Ils sont rares chez l'adulte.

La radiographie pulmonaire, mais surtout la biopsie cutanée, permettent le diagnostic de maladie de Besnier-Boeck-Schaumann, dont le seul signe clinique évident est l'apparition d'une splénomégalie qui, de percutable et discrète, devient palpable.

Une azotémie persistante, entre 0,50 et 1 g/l. nous permet d'affirmer qu'une insuffisance rénale modérée évolue parallèlement à cette affection.

Sous l'action du traitement aux corticoïdes, ainsi que d'un régime pauvre en calcium, les signes cliniques, fonctionnels et physiques, rétrocèdent, aussi bien ceux du syndrome hypercalcémique que ceux de la sarcoïdose. Quant aux signes biologiques, hyperazotémie, hypercalcémie et hypercalciurie, ils se normalisent.

L'insuffisance rénale, dans cette sarcoïdose, qui présentait des troubles du métabolisme calcique, disparut en même temps que les signes

cliniques, biologiques et radiologiques de la maladie. La stabilité des résultats obtenus est affirmée par un contrôle effectué cinq ans plus tard.

II - LA SARCOÏDOSE RENALE

L'atteinte rénale dans la sarcoïdose est rare, mais elle n'est pas exceptionnelle. Si l'on considère cette maladie comme une maladie de système, il n'est pas étonnant que le rein, comme tout autre organe, puisse en souffrir dans son évolution.

SCHAUMANN pensait déjà en 1933 que la lésion spécifique est à l'origine de toutes les manifestations rénales observées (90).

Il faudra attendre les années 1935 et 1940 pour qu'une relation soit établie entre l'hypercalcémie de la sarcoïdose et les manifestations rénales observées au cours de la maladie (SALVESEN (87), HARREL et FISHER (35), VAN CREVELD (102)).

Leur fréquence et leur gravité, lorsqu'elles aboutissent à la création d'un déficit fonctionnel évolutif, sont étudiées dans des observations isolées (83, 54, 70, 66, 57), tant cliniques qu'anatomo-pathologiques, qui sont le plus souvent incomplètes.

Il faudra attendre les grandes statistiques américaines pour les évaluer avec plus ou moins de précision. Cependant, même à la lumière de ces travaux, leur nature n'est pas encore entièrement élucidée.

1) Fréquence de l'atteinte rénale au cours de la sarcoïdose

Selon qu'il s'agit d'observations cliniques ou anatomo-pathologiques, les statistiques varient dans une large mesure. Citons comme exemples :

a - Observations cliniques

LONGCOPE et FREIMANN (62)	7 cas sur 160 observations,
RICKER et CLARK (80)	60 cas sur 300 observations,
MAYOCK et coll. (69)	30 cas sur 683 observations,

et, sur leur propre série de 143 malades, ces auteurs rapportent 14 cas de manifestations rénales.

b - Observations anatomiques

VOGT (103)	16 cas sur 64 observations,
LONGCOPE et FREIMAN (62)	4 cas sur 30 observations,
BRANSON et PARK (12)	8 cas sur 117 observations.

Dans ces observations, les auteurs recherchent la localisation du granulome spécifique au niveau du rein.

De plus en plus, les lésions rénales de la sarcoïdose sont étudiées dans des services spécialisés de néphrologie. La biopsie rénale est alors systématiquement pratiquée et il ne fait aucun doute que dans quelques années, les travaux statistiques pourront déterminer leur fréquence avec plus de précision.

2) Nature de l'atteinte rénale au cours de la sarcoïdose

A la lecture de la littérature actuelle, il nous est possible de classer schématiquement les lésions rénales de la sarcoïdose en deux catégories, selon qu'interviennent ou non les perturbations du métabolisme calcique. Pour plus de facilité, nous étudierons d'abord

A) Les manifestations rénales de la sarcoïdose où interviennent les facteurs autres que ceux du métabolisme du calcium

Elles seraient dues en grande partie à l'envahissement du parenchyme rénal et surtout de la corticale par le processus histologique de la sarcoïdose. SCHAUMANN (90) le soupçonnait déjà en 1933. Mais à l'autopsie d'un malade mort de tuberculose, il ne trouve qu'une périnéphrite granulomateuse, le parenchyme rénal lui-même étant intact. CHANIAL (15), en 1937, présente dans sa thèse le cas d'un malade souffrant de néphrite sub-aiguë avec albuminurie, cylindrurie, azotémie et hématurie microscopique. Ce malade, atteint de maladie de Besnier-Boeck-Schaumann à forme cutanéo-pulmonaire, meurt d'hémoptysie brutale. Un examen microscopique des reins met en évidence une infiltration granulomateuse diffuse et massive de leur parenchyme, prédominant au niveau de la corticale. Le tissu sain a pratiquement disparu et les vaisseaux sont oblitérés par des phénomènes d'endartérite. Le cas de ce malade a seulement été cité par PAUTRIER (76) qui l'analyse dans son important ouvrage sur la sarcoïdose en 1940. Il s'agit d'un cas très rare dans la littérature médicale - une dizaine en tout - (15, 29, 85, 4, 8, 14, 5, 93, 74), où le processus spécifique de la sarcoïdose est isolé avec une telle densité au niveau du rein, qu'il peut être tenu pour responsable de toutes les manifestations cliniques observées.

Dans ces observations, l'examen histologique met en évidence l'envahissement du tissu interstitiel par les éléments sarcoïdes,

- soit sous la forme granulomateuse typique (15),
- soit sous une forme diffuse, les plages cellulaires histiocytaires et épithélioïdes sans organisation, étant parsemées de quelques cellules giganto-cellulaire (29).

A cela, sont souvent associés un épaississement hyalin des anses glomérulaires (60, 85) des parois artériolaires et capillaires, et des phénomènes d'endartérite (15, 93). Divers stades évolutifs, allant du tissu inflammatoire diffus au stade de cicatrices hyalines, donnent au rein un aspect pseudo-tumoral en déformant la corticale. Les travées fibreuses compriment le tissu sain qui disparaît progressivement, provoquant une véritable néphrocirrhose.(85).

Les manifestations cliniques sont parfois discrètes (albuminurie, hématurie microscopique, cylindrurie) et, en l'absence d'autres signes de sarcoïdose, l'exploration radiologique du rein ne peut faire conclure à une tumeur ou à une tuberculose rénale. Le diagnostic exact d'une forme pseudo-tumorale de sarcoïdose n'est alors possible qu'après exploration chirurgicale (5).

Parfois aussi, il existe un tableau de néphropathie hypertensive et urémigène (85), évoluant inexorablement vers l'issue fatale en l'absence de traitement (14). Le plus souvent, cependant, le tableau clinique est polymorphe et les lésions primitives de la sarcoïdose rénale correspondraient à une néphrite interstitielle spécifique, avec atteinte secondaire des néphrons et de l'appareil vasculaire. Comme dans les autres formes de néphropathie interstitielle, dont la plus typique est la néphropathie interstitielle ascendante, on y rencontrerait alors obligatoirement des tableaux cliniques polymorphes, où des formes hypertensives voisineront

avec des formes albuminuriques ou hématuriques.

Pourquoi la glomérulosclérose est-elle associée à l'infiltration spécifique dans ces observations ?

Les mécanismes invoqués restent obscurs. Pour certains (54), la sarcoïdose est surajoutée à une néphroangiosclérose antérieure, mais cette coïncidence est cependant peu probable, car, dans 5 à 30 % des cas, on retrouve des manifestations rénales dans la maladie. Pour d'autres (70, 97), il existerait dans la sarcoïdose une glomérulosclérose d'un type spécial, analogue à celle observée dans certains états hyperglobulinémiques (lupus érythémateux disséminé), liée à une élévation de la fraction globuline des protéines sériques. GENDEL (31), sur 24 malades, note une augmentation des globulines dans 3/4 des cas. Cependant, aucun de ses malades ne présente de manifestation rénale, ce qui rend cette hypothèse fort improbable.

B) L'atteinte rénale due à l'hypercalcémie et à l'hypercalciurie dans la sarcoïdose

1 - L'hypercalcémie dans la sarcoïdose

L'hypercalcémie est de découverte relativement récente dans la sarcoïdose. HARREL et FISHER (35) en 1939, étudient les constantes sanguines chez onze malades atteints de l'affection. Six d'entre eux présentent une hypercalcémie variant entre 10,8 mg % et 14,8 mg %. Cependant, malgré des examens sanguins et urinaires répétés, aucune manifestation, même discrète, d'insuffisance rénale n'a pu être retrouvée chez ces malades.

Dès lors, de nombreux auteurs ont étudié les troubles du métabolisme du calcium de la maladie de Besnier-Boeck-Schaumann et les études statistiques effectuées dans les pays anglo-saxons et nordiques ont déter-

mihé, avec plus ou moins de bonheur, leur fréquence.

D'après PUTKONEN (78), si nous citons les statistiques américaines de :

	SUJETS SARC.	SUJETS SARC. + HYPERCALC.	%	CALCEMIE SUP. à
TAYLOR et coll.	345	57	16,5	10,9
MAYOCK et coll.	97	18	19	11,0
LABOW et coll.	100	21	21	11,0
ISRAEL et coll.	160	45	28	11,4
CUMMINGS et coll.	113	40	35	11,0

il semble que la fréquence de l'hypercalcémie varie entre 17 et 35 % dans ces régions.

Les statistiques finlandaises et anglaises diffèrent dans une large mesure. PUTKONEN (78) en Finlande, ne retrouve que deux cas avec hypercalcémie transitoire chez 60 malades non traités.

Il explique en partie ces différences par le fait :

- qu'il existe des erreurs de laboratoire et d'interprétation dans les méthodes de mesure de la calcémie,
- que le noir américain serait aussi sensible à la sarcoïdose que le blanc, mais que dans des groupes ethniques identiques de malades, l'hypercalcémie serait plus fréquente chez le noir que chez le blanc.

En Angleterre, enfin, l'hypercalcémie serait encore plus rare. FERGUSSON et PARIS (28) ne retrouvent qu'une seule fois une élévation du calcium sérique chez un de leurs 29 malades. JAMES (52) une fois également

chez 150 malades. MATHER (68), quant à lui, dans un groupe de 86 sujets atteints de sarcoïdose, ne trouve que quatre malades à hypercalcémie élevée. Quatre malades de ce même groupe présentaient une calcémie inférieure à la normale. L'auteur s'étonne d'une calcémie élevée persistante aux environs de 14 mg % chez les sujets atteints de la maladie de Besnier-Boeck-Schaumann ; que sa recherche n'est pas nécessaire comme examen de routine dans la sarcoïdose, à moins que le malade n'ait été traité à la vitamine D, ou qu'il présente des signes cliniques d'hypercalcémie.

Rappelons brièvement que ces signes peuvent être bien caractérisés : asthénie, tant physique que psychique, polyurie, soif intense, inappétence, nausées, vomissements, amaigrissement dû à une diminution du volume du secteur extra-cellulaire, prurit sans cause apparente ; ou bien, ils sont atténués, entrant dans le cadre somatique des névroses, accompagnés d'une diminution des réflexes ostéo-tendineux.

Le traitement aux corticoïdes améliore les fonctions du rein chez les malades présentant à la biopsie les lésions décrites ci-dessus. La cortisone agit peut-être en stimulant la transformation cicatricielle du granulome, mais cela est loin d'être démontré ; ou encore, en augmentant la perméabilité des glomérules lésés. Ceux-ci, dans la plupart des cas, sont relativement peu nombreux et leur fonction devrait être largement compensée par celle des glomérules intacts. On peut également se demander pourquoi l'amélioration persiste après l'arrêt du traitement, alors que bien souvent, la sarcoïdose évolue encore (77).

Pour KLATSKIN (53), les granulomes sont disséminés à travers la corticale et la médulaire. Leurs nombres et leurs étendues sont incapables de provoquer un déficit des fonctions rénales. Bien plus, chez beaucoup de sujets autopsiés, on ne rencontre aucune lésion spécifique rénale, bien qu'ils aient présenté des manifestations rénales au cours de leur sarcoïdose.

2 - La calciurie dans la sarcoïdose

La 2° Conférence Internationale de la sarcoïdose à Washington (107) donne une place importante à la calciurie dans la maladie de Besnier-Boeck-Schaumann. L'hypercalciurie est en effet citée dans la définition de la maladie, immédiatement après les réactions de Kweim et d'anergie tuberculinique, avant l'hyperglobulinémie. Cependant, peu d'auteurs se sont penchés sur son incidence. Il semble, à la lecture des observations, qu'il n'y ait aucun rapport entre les valeurs de la calciurie et le taux de la calcémie sanguine observés dans la sarcoïdose (donc avec l'apport calcique du sujet)(78). On a pu voir, en effet, des malades qui présentaient une hypercalciurie, alors que leur calcémie était normale.

On ne connaît pas encore exactement les relations qui existent entre les valeurs du calcium sérique et urinaire. Chez le sujet normal, moins de 1 % du calcium diffusible, filtré par le glomérule, est excrété dans l'urine, le reste étant réabsorbé par le tube rénal. La vitamine D, comme l'hormone parathyroïdienne, joue un rôle important dans le métabolisme du calcium dans l'organisme. Il est possible qu'elle augmente le taux de citrate sérique. Le citrate de calcium ainsi formé, quoique non ionisé, passe le filtre glomérulaire en quantité importante et ne serait pas réabsorbé par le tube rénal. La plus grande partie de la portion diffusible du calcium serait alors liée à l'acide citrique aux dépens de la fraction ionisée (82).

La vitamine D pourrait également modifier le métabolisme de la cellule rénale (DE LUCA et coll. (25)). Des études effectuées sur la cellule rénale in vitro ont mis en évidence une augmentation de la concentration en acide citrique à son niveau, sous l'effet de la vitamine D. Peut-être existe-t-il un mécanisme cellulaire capable de lier le calcium à l'acide citrique, dans un composé soluble éliminé par les urines. Il

est alors tentant de conclure que, soit au niveau de l'intestin, de l'os ou du rein, le métabolisme du calcium est en relation étroite avec celui de l'acide citrique.

3 - Le syndrome hypercalcémique et les lésions rénales

Le syndrome hypercalcémique est bien connu actuellement. Il est responsable de lésions rénales : néphrocalcinose, lithiase rénale, calculs rénaux et néphrite d'un type spécial - néphrite par perte d'eau ou water-losing-nephritis (84). Lorsqu'il est dû à l'hypervitaminose D, il s'y associe des lésions dégénératives des vaisseaux. Passons-les rapidement en revue, en essayant de déterminer leur incidence dans la sarcoïdose.

a) Les phénomènes de calcification : néphrocalcinose, lithiase rénale, calculs rénaux.

L'augmentation du calcium sérique amène une précipitation de calcium dans l'organisme. Ce phénomène existe dans tous les organes. Lorsque les calcifications métastatiques sont retrouvées au niveau du rein, il porte le nom de néphrocalcinose. L'hypercalcémie peut être tenue pour responsable d'une augmentation de la filtration glomérulaire du calcium. Il y aurait alors augmentation de la concentration et de l'absorption de cet ion au niveau de la cellule tubulaire. Sa précipitation serait due à une augmentation de la concentration urinaire de l'ion calcium. Le seuil de solubilité dépassé, on retrouve des dépôts de substance calcique sous forme d'oxalate ou de phosphate de calcium dans le tube rénal ; ils forment des cylindres hyalinocalcaires qui seront les noyaux des concrétions responsables de la lithiase rénale et des calculs rénaux. Ces dépôts tapissent la basale tubulaire lorsque le calcium est réabsorbé en excès. Si l'affection passe à la chronicité, on les retrouve dans le tissu interstitiel ou même bordant le glomérule. On peut parfois les percevoir à l'examen radiographique du

rein, mais cela est rare et se voit surtout dans l'hyperparathyroïdisme.

b) Les phénomènes dégénératifs : lésions vasculaires.
On sait qu'à la suite d'une administration importante de vitamine D, des lésions dégénératives des gros vaisseaux, en particulier de l'aorte, apparaissent. Tout d'abord, il y a rupture des fibres élastiques de la média, bientôt suivie par une nécrose de fibres musculaires. L'intima s'épaissit alors, puis se calcifie au niveau de ces zones. Cette modification des parois a été étudiée par GILMANN et GILBERT en 1956 (33). Elle ressemble aux lésions artérielles du sujet âgé (36).

Tout récemment, BELLMANN et ENGFELDT (7) ont étudié après microangiographie, les modifications des fines artérioles et des capillaires du rein, après administration de fortes doses de vitamine D. En plus des modifications anatomiques décrites plus haut, il existe une obstruction des fines ramifications vasculaires au niveau des bouquets glomérulaires. Cet aspect est analogue à celui que l'on voit dans la glomérulosclérose intercapillaire et serait probablement dû à une tumescence des cellules endothéliales.

c) La néphrite par perte d'eau
Cette néphropathie fonctionnelle est relativement fréquente dans les états hypercalcémiques. Elle se manifeste par une polyurie qui pourrait être due à un phénomène osmotique. A la suite d'une excrétion exagérée de calcium, le rein perd son pouvoir de réabsorption en eau pour rétablir une concentration urinaire isotonique. Cette explication est peu satisfaisante, car on a souvent retrouvé une urine hypotonique chez des malades souffrant de cette affection. Le volume urinaire est parfois important. On a souvent confondu cette néphrite par perte d'eau ou "water-losing-nephritis" avec un diabète insipide. Mais l'administration d'hormone antidiurétique antéhypophysaire n'y provoque aucune amélioration.

L'anatomie pathologique ne montre pas de lésions étendues au niveau des tubes distaux et, à part quelques calcifications tubulaires, les lésions cellulaires sont insuffisantes pour expliquer la perte d'eau. Ces perturbations de la fonction de concentration du rein se retrouvent dans tous les états hypercalcémiques (18, 95, 27), et dépendent plus de la concentration des tissus en calcium que des modifications de la structure des tubes rénaux (18).

L'acidose rénale (105) peut également se rencontrer dans les états hypercalcémiques, ainsi qu'une perte des fonctions glomérulaires. Cette dernière apparaît lorsque la calcémie dépasse 150 mg. Les clearances de la créatinine et de l'urée s'abaissent, accompagnées paradoxalement d'une diminution de la calciurie (OTTOLANDER, d'après FOURMAN (30)).

La lithiase rénale, les calculs rénaux et la néphrocalcinose sont, sans aucun doute, responsables des lésions rénales dans la sarcoïdose (KLATSKIN (53) et CITRON (17)).

Sur 14 malades de la statistique de MAYOCK (69) qui présentent une sarcoïdose avec atteinte rénale, cinq ont une néphrocalcinose et le taux de calcium sérique est augmenté chez trois d'entre eux. Trois malades ont un calcul rénal, dont l'un présente une calcémie supérieure à 12 mg %, quatre malades ont une insuffisance rénale sans néphrocalcinose, un seul d'entre eux a une calcémie supérieure à 14 mg %.

Dans la statistique de MURPHY et SCHIRMER (72), sur 306 malades, 55 présentent une calcémie supérieure à 11 mg %. Quatre malades ont un calcul rénal, dont deux seuls ont une calcémie élevée. Mais, par contre, tous les malades atteints de néphrocalcinose ont une hypercalcémie. Les auteurs concluent qu'il y a corrélation étroite entre l'hypercalcémie et la néphrocalcinose dans la sarcoïdose. Par contre, la lithiase rénale et

les calculs rénaux ne se rencontrent pas plus souvent dans une population atteinte de B.B.S. que chez des sujets sains.

La polyurie n'est pas exceptionnelle dans la sarcoïdose. KLATSKIN (53) l'a signalé déjà en 1953. Nous la retrouvons évidemment avec une fréquence élevée, lorsque les malades ont été traités à la vitamine D pour les lésions cutanées de sarcoïdose (71), ou lorsque le diagnostic exact n'a pas été établi (par exemple, pour une TB cutanée) c'est le cas pour notre malade.

Les modifications anatomiques du syndrome hypercalcémique décrites ci-dessus, ont souvent été retrouvées dans la sarcoïdose avec hypercalcémie (72, 60). Elles sont parfois isolées, mais le plus souvent associées aux lésions granulomateuses (42).

Conclusions sur les néphropathies dans la sarcoïdose

Les signes cliniques de la néphropathie dans la maladie de Besnier-Boeck-Schaumann ne peuvent être d'aucune utilité quant au diagnostic ou à l'exclusion de la maladie. Ils peuvent :

- soit se traduire dans un tableau de néphropathie chronique urémigène, hypertensive ou non, et l'on découvre alors, d'une façon exceptionnelle, des lésions granulomateuses étendues au niveau du parenchyme rénale ;

- soit évoluer parallèlement à des troubles du métabolisme calcique. Ils sont alors frustes et latents, évoquant la néphrite interstitielle, liée à la néphrocalcinose ; ou bien, ils se manifestent brutalement, dans un tableau douloureux de lithiase rénale ; ou bien encore, ils sont caractéristiques de la néphropathie fonctionnelle hypercalcémique.

III - EXPLICATION PHYSIO-PATHOLOGIQUE DES TROUBLES DU METABOLISME DU CALCIUM DANS LA SARCOIDOSE

1 - L'hypercalcémie est due à la destruction osseuse par le granulome spécifique

Les raréfactions osseuses de la sarcoïdose ne sont, le plus souvent, radiologiquement perceptibles qu'au niveau des phalanges moyennes et distales des mains et des pieds (68). Une décalcification généralisée n'a été que très rarement mise en évidence (20), bien que tous les os du squelette puissent être atteints séparément (67).

SCHAUMANN en 1926, montre qu'il peut exister des nodules sarcoïdes le long des artères nourricières des os, sans preuve radiologique. La véritable fréquence des lésions osseuses doit donc être beaucoup plus importante que les examens de diagnostic courant ne l'affirment. Cela a d'ailleurs été confirmé par de nombreux rapports d'autopsie et des biopsies osseuses (90).

DENT (26), se basant sur cette constatation, émet l'hypothèse que l'hypercalcémie, au cours de la sarcoïdose, serait due à une destruction active de l'os par les dépôts de substance sarcoïde, mécanisme comparable à ce que nous trouvons dans certaines myélomatoses.

Cependant, MATHER (68), chez neuf malades présentant des lésions osseuses typiques de la maladie, visibles radiologiquement, ne retrouve chez

aucun d'entre eux une élévation du métabolisme du calcium et quatre malades présentant une calcémie élevée, ne présentant pas de signes de destruction osseuse. Ces résultats confirment les conclusions de HOLT et OWENS (40), qu'il n'existe aucune relation entre l'hypercalcémie de la sarcoïdose et les lésions osseuses caractéristiques de la maladie.

L'hypothèse de DENT nous permet cependant d'envisager deux explications :

- ou bien, la calcémie augmentée est due à la destruction osseuse par le granulome spécifique, ce qui lui permet d'expliquer les faits observés chez plusieurs de ses malades : hypercalcémie et surtout, hypercalciurie persistante avec un régime pauvre en calcium ;
- ou bien, le granulome spécifique sécrète une substance encore jamais mise en évidence, dont le rôle serait analogue à celui de la vitamine D, qui amène la destruction osseuse et la libération du calcium dans le sang.

2 - L'hypercalcémie est liée à un trouble du métabolisme des protéines

Rappelons tout d'abord que le calcium sérique se présente sous deux formes :

a) une fraction diffusible qui comprend
   - le calcium ionisé, seul actif du point de vue physiologique,
   - le calcium complexé, diffusible, lié à des acides organiques, dont le plus important est l'acide citrique.

b) une fraction non diffusible, non ionisée, liée aux protéines et plus spécialement aux albumines (GUTTMANN et GUTTMANN (34)).

Dans la sarcoïdose, il existe une élévation du taux des protéines plasmatiques dans 30 à 60 % des cas. Cette élévation est peu importante et

atteint 80 à 90 g/l. Elle porte essentiellement sur les gamma-globulines, mais également, dans une très faible mesure, sur les alpha 2 globulines, cette fraction étant dénuée de toute spécificité.

Certains auteurs ont d'ailleurs émis l'hypothèse que le calcium en excès était lié aux protéines, notamment à la fraction gamma-globuline.

Remarquons que, d'après les travaux récents de GENDEL (31) et de MATHER (68), il n'existe aucun parallélisme entre l'augmentation des gamma-globulines et l'élévation de la calcémie. LONGCOPE et FREIMAN (62) citent même un cas où l'hypercalcémie précède l'augmentation des globulines. D'autre part, l'hypercalcémie est parfois très importante, pouvant atteindre 140 mg/l., alors que la protidémie reste modérée.

Enfin, si tout le calcium en excès était lié aux protéines, non diffusible , il serait difficile d'expliquer l'hypercalciurie et les symptômes d'hypercalcémie.

3 - L'hyperparathyroïdisme est associé à la sarcoïdose

Les manifestations rénales de la sarcoïdose sont absolument superposables à celles retrouvées au cours de l'hyperparathyroïdisme, à tel point qu'on a cherché à rapprocher ces deux affections.

On a rarement trouvé dans la littérature des formes cliniques de sarcoïdose s'associant à une déminéralisation osseuse importante. Et c'est surtout dans les formes rénales d'hyperparathyroïdisme - hyperparathyroïdisme sans lésions osseuses - que l'on retrouve :

a) l'hypercalcémie, l'hypercalciurie, l'hyperglobulinémie, accompagnées le plus souvent d'un taux de phosphore inorga-

nique sanguin relativement bas, mais parfois subnormal ou normal, même en l'absence d'insuffisance rénale ;

b) la lithiase rénale et la néphrocalcinose, qui par leurs caractères, amènent plus ou moins rapidement une insuffisance rénale.

En l'absence de preuve radiologique pulmonaire ou de signes cutanés, le diagnostic différentiel entre ces deux affections peut se révéler difficile.

Il existe cependant quelques nuances biologiques que nous citerons ici :

a) dans la sarcoïdose, il n'existe jamais d'hypophosphorémie,
b) les phosphatases alcalines sont le plus souvent normales,
c) les cristaux minéraux retrouvés dans les urines et les calculs rénaux seraient faits d'oxalate de calcium et non de phosphate de calcium.

Ces critères sont cependant bien fragiles pour un diagnostic différentiel sûr.

C'est grâce au test thérapeutique à la cortisone, ainsi qu'à l'exploration chirurgicale des parathyroïdes, qu'il nous est possible de diagnostiquer l'affection en cause.

Certains auteurs ont, en effet, effectué une exploration chirurgicale des parathyroïdes de leurs malades atteints de sarcoïdose, et qui présentaient un syndrome parathyroïdien. Ils remarquent que

- dans la plupart des cas, les parathyroïdes sont intactes,
  ALBRIGHT et REIFENSTEIN (1),
  KLATSKIN et GORDON (53),
  DAVIDSON et coll. (23).

- la présence d'un adénome est rare (1 cas pour BERNSTEIN (9)), ainsi que celle de l'hyperplasie diffuse (LONGCOPE et FREIMANN (62) ; WESTRA et VISSER (104)).
- nous avons même retrouvé un cas dans la littérature, où l'hyperparathyroïdisme simulait une sarcoïdose en présentant un aspect trompeur de réticulation à la radiographie pulmonaire. (SALMON et MEYNELL (86)).

KLATSKIN (53) conclut qu'il n'y a aucune relation entre l'hyperparathyroïdisme et la sarcoïdose et qu'il n'y a jamais de stimulation secondaire des parathyroïdes dans cette affection.

4 - <u>L'hypercalcémie de la sarcoïdose est due à une hypersensibilité de l'organisme à la vitamine D</u>

ALBRIGHT et les auteurs de son école (1, 39), notent l'existence d'une diminution sensible du calcium fécal chez plusieurs malades atteints de sarcoïdose. Après avoir éliminé la possibilité d'une diminution de sécrétion de calcium par l'intestin, ils concluent que les troubles du métabolisme du calcium sont au nombre de trois :

1° l'hypercalcémie,
2° l'hypercalciurie,
3° la diminution du calcium fécal par hyperabsorption de calcium par l'intestin.

Ils font remarquer, avec d'autres auteurs (2), que des troubles analogues sont rencontrés entre autres, dans les intoxications par surdosage à la vitamine D. Ces auteurs supposent alors que les perturbations du métabolisme calcique dans la sarcoïdose sont dues à une intoxication "endogène" créée, soit par hyperproduction de vitamine D dans l'organisme

malade ou d'une substance analogue par le tissu sarcoïde ; soit à une diminution de destruction de la vitamine D par l'organisme ; soit à une hypersensibilité de l'organisme du malade à la vitamine D.

HENDRIX (37), en faisant baisser l'hypercalcémie et l'hypercalciurie de ses malades grâce à un régime pauvre en vitamine D, élimine l'hypothèse d'une diminution de destruction de vitamine D par l'organisme atteint de sarcoïdose ; et le fait que l'hypercalcémie et l'hypercalciurie des malades augmentent, lorsqu'ils sont soumis en été à l'action des U.V. solaires (96) ou à l'action des U.V. artificiels (augmentation de la synthèse de la vitamine D à partir du 7-déhydrocholestérol) élimine le rôle possible du tissu sarcoïde, mais ne permet pas de déterminer si l'anomalie du métabolisme calcique est due, soit à une augmentation du taux de vitamine circulante, soit à une hypersensibilité de l'organisme à la vitamine D.

Le fait que la cortisone restaure effectivement un métabolisme calcique normal dans la sarcoïdose, mais également dans les intoxications à la vitamine D et les états idiopathiques hypercalcémiques (associés souvent à un métabolisme anormal de la vitamine D) et ne provoque qu'une réponse inconstante ou nulle dans d'autres états hypercalcémiques (tel que l'hyperparathyroïde) (19), semble leur donner raison. Des découvertes récentes concernant l'absorption du calcium marqué par l'intestin et le rôle de la vitamine D, ainsi que de la cortisone à ce niveau, sont des arguments en faveur de cette hypothèse.

THOMAS et ses collaborateurs (1959), en étudiant l'activité anti-rachitique du sérum de malades atteints de troubles du métabolisme du calcium, le trouvent normal chez trois sujets atteints de sarcoïdose dans leur série. (Il s'agit d'une mesure biologique de l'A.A.R. du sérum de malades sur les épiphyses de rats rachitiques ; c'est donc une mesure

indirecte du taux de vitamine D circulante).

BELL (6), quelques années plus tard, confirme ces résultats. Il étudie l'action de la cortisone et de la vitamine D, données indépendamment ou simultanément, sur l'absorption intestinale du calcium chez le sujet atteint de la maladie de Besnier-Boeck-Schaumann. L'A.A.R. du sérum reste dans les limites de la normale ou subnormale tout au long de l'expérience, quelles que soient les variations de la calcémie.

En l'absence de preuves directes, dues à la difficulté de mesurer la quantité de vitamine D circulant dans l'organisme, il nous semble que ces arguments sont indiscutablement en faveur de la théorie d'une hypersensibilité à la vitamine D existant chez le malade atteint de sarcoïdose.

IV - ROLE DE LA VITAMINE D DANS LE METABOLISME DU CALCIUM DANS LA SARCOIDOSE

Il est bien connu actuellement que le calcium marqué traverse la paroi de l'intestin grêle du rat, à la fois d'une manière passive, - par simple diffusion - et d'une manière active, - par l'intermédiaire de deux gradients, l'un électrique et l'autre chimique (91). - A ce niveau, le rôle des phosphorilations oxydatives et de la vitamine D serait important.

Cette absorption se ferait surtout au niveau de la partie haute de l'intestin grêle. Le fait que la cortisone restaure rapidement un métabolisme du calcium normal dans la sarcoïdose, dans les états d'intoxication à la vitamine D et dans les états hypercalcémiques idiopathiques, rencontrés surtout chez l'enfant et où prédomine un trouble du métabolisme de la vitamine D, alors qu'elle est sans effet dans les autres troubles du métabolisme calcique et notamment l'hyperparathyroïdie, laisse suggérer à ANDERSON (2) qu'il y a antagonisme entre la vitamine D et la cortisone au niveau de la paroi intestinale. Les expériences de BELL (6), en 1964, semblent vérifier cette hypothèse, mais il est encore difficile de conclure sur ce point. On peut supposer, devant la similitude d'action entre ces deux produits, que la cortisone est utilisée en lieu et place de la vitamine D. Elle serait un mauvais catalyseur et bloquerait ainsi l'absorption du calcium par l'intestin.

La théorie, selon laquelle l'hypercalcémie de la sarcoïdose proviendrait seulement d'une assimilation exagérée de calcium par l'intestin,

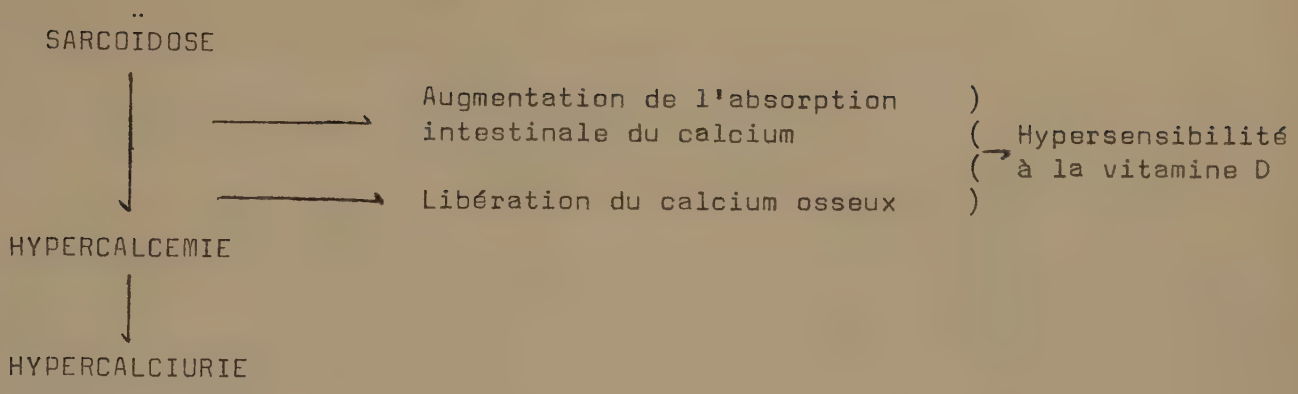
ne concorde pas avec les faits observés par JACKSON et DANCASTER (49, 50). Ils ont montré, chez des volontaires et des sujets hyperparathyroïdiens, qu'une dose élevée de vitamine D peut produire une hypercalcémie avec hypercalciurie, sans action ou presque, sur l'absorption intestinale de calcium. Ces expériences suggèrent que, chez les malades où il y a anomalie dans le métabolisme de la vitamine D, l'hypercalcémie résulte de la libération du calcium osseux et est ainsi indépendante de la quantité de calcium absorbée par l'intestin.

L'os contient 98 % des réserves en calcium de l'organisme, et il est fort probable que la mobilisation du calcium se fait à son niveau, sous l'action de la vitamine D. Cet effet, analogue à celui de l'hormone parathyroïdienne, est bien connu actuellement. Il permet d'expliquer

- l'hypercalcémie et l'hypercalciurie de la sarcoïdose, survenant chez des sujets sans apport exagéré de calcium et dont l'absorption intestinale de calcium est normale ;
- la survenue d'une hypercalcémie et d'une hypercalciurie précoces, précédant l'augmentation de l'absorption intestinale du calcium chez certains malades.

Tous ces faits, révélés par l'expérience (26), suggèrent que la vitamine D agit à la fois, non seulement sur la cible intestinale, mais également sur la cible osseuse. Elle a une action décalcifiante, précoce parfois, et dans ce cas, le mécanisme d'hyperabsorption intestinale peut être considéré comme un mécanisme compensateur.

Les troubles du métabolisme calcique dans la sarcoïdose pourraient donc se résumer comme suit (2) :



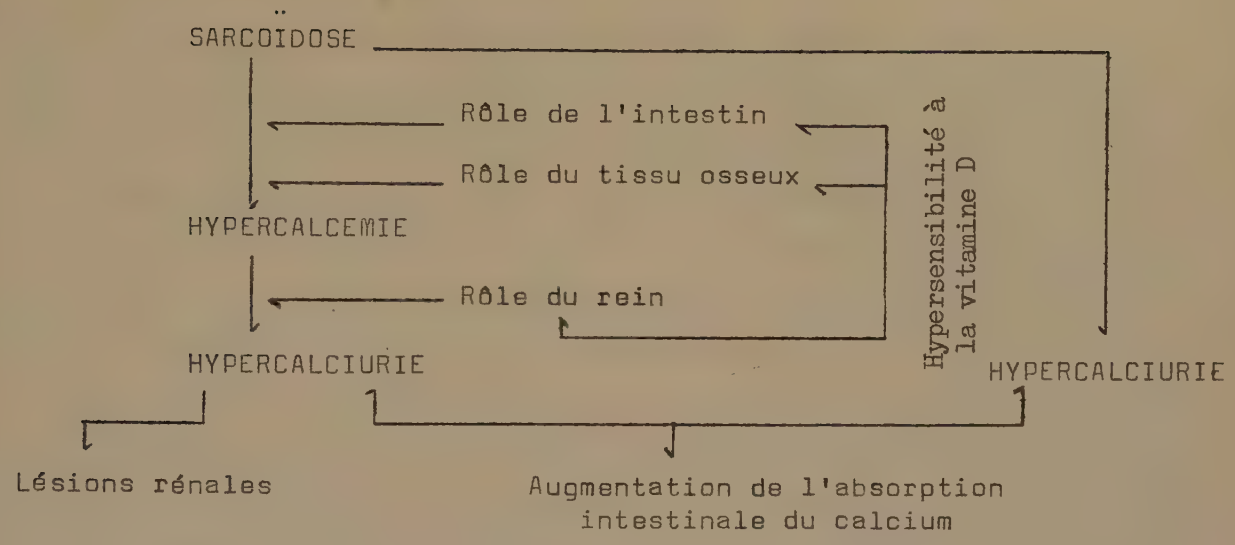
Mais JACKSON et DANCASTER (49, 50) notent chez leurs malades

1) que l'hypercalciurie peut être présente en l'absence d'hypercalcémie,
2) que le calcium urinaire peut être plus important que tout le calcium ingéré,
3) qu'il existe une indépendance totale entre la calciurie et les apports calciques et la calcémie dans la sarcoïdose.

Cet état se retrouve dans l'hyperparathyroïdisme et l'hypervitaminose D. Il est dû à l'action de l'hormone parathyroïdienne et de la vitamine D sur le mécanisme de réabsorption du calcium par le rein. Le fait que nous le retrouvons dans la sarcoïdose laisse supposer que le rein, comme l'intestin et l'os, serait sensible à la vitamine D dans cette affection.

Les relations qui existent entre les apports calciques et la calciurie chez le sujet normal, sont perturbées dans la sarcoïdose. La sensibilité des organes "cibles", sur lesquels agit la vitamine D semble y varier dans une large mesure, et cela même à l'intérieur d'un même individu.

On interprète actuellement les troubles du métabolisme du calcium dans la sarcoïdose suivant le schéma ci-après (JACKSON et DANCASTER (51)).



La vitamine D fut employée dans le traitement de la sarcoïdose, surtout dans ses formes cutanées (LARSSON, LILJESTRAND et WAHLUNG (55)). DEGOS et LORTAT JACOB (24) ont signalé un succès en 1948. Cependant, MEYER (71) constate chez une malade un cas d'échec en 1949, après traitement de Charpy (15 ampoules per os de vitamine D par voie buccale en 7 semaines, puis 12 ampoules intramusculaires). Elle présente des signes d'intolérance à la vitamine D tant cliniques que biologiques : l'amaigrissement, l'anorexie, la lassitude, la fatigabilité à la marche, la soif, la polyurie et le prurit, accompagnant une hypercalcémie et une hypercalciurie importantes. En plus, il existe des calcifications cornéennes et rénales. La néphrite est identique à celle qui survient dans l'hypervitaminose D. Il conclut en citant le Pr. GOUGEROT, que la vitamine D ne doit pas être employée dans le traitement de la sarcoïdose. ROBERTSON (81) confirme l'échec de la vitamine D dans le traitement de la maladie de Besnier-Boeck-Schaumann, et LOMHOLT (61) signale que ses malades tolèrent moins bien la vitamine D 2 que les sujets normaux.

PUTKONEN (78) traite sept cas de sarcoïdose pendant une année et demie ; l'un d'entre eux ne présente aucune hypersensibilité au calciférol.

Il se peut que cet état d'hypersensibilité qui semble exister chez le sujet atteint de sarcoïdose pourrait également varier dans un même groupe de malades. Il n'existe, en effet, aucune explication satisfaisante au fait que la vitamine D employée, il y a quelques années, comme traitement de la sarcoïdose, a été bien souvent supportée à des doses élevées par certains malades, alors que d'autres présentaient des troubles importants, accidents liés à l'hypercalcémie pour de très faibles doses.

Certains auteurs vont encore plus loin. Après avoir étudié les enfants de sujets atteints de sarcoïdose, chez lesquels ils retrouvent cet état d'hypersensibilité, ils concluent qu'il existe peut-être un état de sensibilité héréditaire, donnant lieu aux manifestations spécifiques de la sarcoïdose et à l'hypercalcémie chez le père, alors que chez l'enfant ne subsiste qu'un état d'hypersensibilité à la vitamine D, associé ou non à un trouble du métabolisme des stérols. Ces constatations sont rares, étant donné le peu de fréquence de la safcoïdose familiale (41).

C O N C L U S I O N

Notre malade, Monsieur R. W... fut traité à domicile avec des doses relativement faibles de vitamine D (90 mg répartis sur près de 4 mois). Il entre en clinique avec des signes d'intoxication à la vitamine D, caractérisés par leur intensité, tant clinique que biologiques.

Parallèlement à cet état, évoluait une néphropathie azotémique latente (urée sanguine entre 0,50 et 1,30 g/l.), avec légère hématurie et cylindrurie.

La découverte d'une splénomégalie et d'adénopathies médiastinales à la radiographie pulmonaire fait évoquer le diagnostic de maladie de Besnier-Boeck-Schaumann, confirmé par la biopsie d'un nodule cutané.

Une ponction biopsie rénale n'a pu être pratiquée pour déterminer la nature de la néphropathie. Ses signes cliniques disparaissent après interruption de l'administration de vitamine D, et à la suite d'un traitement aux corticoïdes et d'un régime pauvre en calcium.

Le fait qu'une dose modérée de vitamine D provoque un état d'intolérance chez Monsieur R.W... - à tel point qu'on peut se demander si elle ne représente pas un test de la maladie de Besnier-Boeck-Schaumann - amène à envisager l'hypothèse d'une hypersensibilité à la vitamine D dans la sarcoïdose. Il paraît donc légitime de considérer cette affection, non seulement comme une maladie de système, mais également comme une maladie métabolique. Nous avons essayé de faire une mise au point concernant les

modifications du métabolisme calcique. Malgré les incertitudes qui persistent, on peut, d'ores et déjà, retenir quelques faits pratiques :

1) Une hypercalcémie de cause inconnue doit faire rechercher une sarcoïdose,
2) L'existence d'une telle hypercalcémie est en général liée à un traitement à la vitamine D.
3) L'hypercalcémie, même quand elle entraîne une néphrite, est justifiable de la corticothérapie.
4) L'hypercalciurie n'est pas constante au cours de la sarcoïdose.

VU
STRASBOURG, le 15 septembre 1967

LE PRESIDENT DE THESE
Signé : A.BASSET

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
STRASBOURG, le 8 Octobre 1967.

LE DOYEN DE LA FACULTE DE MEDECINE
Signé : J.CLAVERT.

BIBLIOGRAPHIE

1) ALBRIGHT F., REIFENSTEIN E.C. Jr. : The parathyroid glands and metabolic bone disease.
1948, Williams and Wilkins, Baltimore, Md. 448 p.

2) ANDERSON J., DENT C.E., HARPER C., PHILPOT G.R. : Effect of cortisone on calcium metabolism in sarcoidosis with hypercalcemia. Possibly antagonistic actions of cortisone and vitamin D.
1954, Lancet, 2, 267, p. 720 à 724.

3) APLAS V. : Die Aetiologie der Sarkoidose in Lichte einer neuen histologischen Nachweismethode für mykobacterien Gewelschnitt.
1965, Arch. Klin. Exp. Dermat., 223 : 3, p. 275-299.

4) BAEZNER C. : L'atteinte rénale dans la maladie de Besnier-Boeck-Schaumann.
1952 : Thèse de médecine, n° 2093, Genève.

5) BARBOLINI G. : Sulla cosiddetta malattia di Besnier-Boeck-Schaumann : considerazioni sulle forme localizzate (granuloma epitelioide similsarcoideo).
1957, Arch. Path. Clin. Med., 34 : p. 80-90.

6) BELL N.H., GILL J.R. Jr., BARTTER F.C. : On the abnormal calcium absorption in sarcoidosis : Evidence for increase sensitivity to vitamin D.
1964 : Amer. J. Med., 36 : p. 500-513.

7) BELLMANN S., ENGFELDT B. : Kidney lesions in experimental hypervitaminosis. A micro-radiographic and micro-angiographic study.
1955, Amer. J. Roentgenol., 74 : p. 288 à 294.

8) BERGER K.W., RELMAN A.S. : Renal impairment due to sarcoid infiltration of the kidney. Report of a case proved by renal biopsies before and after treatment with cortisone.
1955, New England J.M. (Boston), 252, p. 44 à 49.

9) BERNSTEIN D.S., THORN G.W., JACKSON J.H. : Hypercalcemia associated with sarcoidosis hypernephrome and parathyroid adenoma an unusual case with a nineteen-year follow-up.
1965, J. Clin. Endoc., 25, p. 1436 à 1440.

10) BESNIER E. : Lupus pernio de la face. Synovite fongueuse (scrofulo-tuberculeuse)symétrique des extrémités supérieures.
1889, Ann. de dermat. et syph. Par., 2 S.X., p. 333 à 336.

11) BOECK C. : Fortgesetzte Untersuchungen über das multiple benigne Sarcoid.
1905, Arch. f. Dermat. in Syph., 73, p. 71.

12) BRANSON J.H., PARK J.H. : Sarcoidosis-hepatic involvement : presentation of a case with fatal liver involvement, including autopsy findings and review of the evidence for sarcoid involvement of the liver as found in the literature.
1954, Ann. Int. Med., 40, p. 111 à 145.

13) BRUN J., REVOL. A., PERRIN-FAYOLLE M. : Sarcoïdose de Besnier-Boeck-Schaumann et hyper-réactivité neuro-hypophysaire initiale : valeur pratique et étio-pathogénique du test à la metopirone.
1964, Bull. Méd. Soc. Hôp. Paris, n° 14, 115, p. 1237-1248.

14) CAMERON H.M. : Renal sarcoidosis.
1956, J. Clin. Path., 9, p. 136 à 141.

15) CHANIAL G. : Etiologie du syndrome de Besnier-Boeck-Schaumann.
1937, Thèse de Lyon.

16) CHAPMANN J.S., SPEIGHT M. : Further studies on mycobacterial antibodies in the sera of sarcoidosis patients.
1964, Acta Med. Scand., 176 : suppl. 425, p. 61 à 67.

17) CITRON K.M. : Sarcoidosis hypercalcemia, calcinosis and renal impairment.
1954, Proc. R. Soc. M. Londra, 47, p. 507 à 509.

18) COHEN S.I., FITZGERALD M.G., FOURMAN P., GRIFFITHS W.J., de WARDENER H.E. Polyuria in hyperparathyroidism.
1957, Quart. J. Med. (N.S.), 26, p. 423 à 431.

19) CONNOR T.B., HOPKINS T.R., THOMAS W.C. Jr., CAREY R.A., HOWARD J.E. : Use of cortisone and A.C.T.H. in Hypercalcemic states.
1956, J. Clin. Endocr., 16, p. 945 (abstr.).

20) CONTANIN F., LEGRAIN H. : Maladie de Besnier-Boeck-Schaumann présumée : sarcoïdose manifestée par une néphropathie hypercalcémique caractérisée par une importante déminéralisation réversible du squelette.
1961 : Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 77 : p. 776 à 794.

21) CROSNIER J. : Physiopathologie de l'insuffisance rénale au cours de la sarcoïdose.
1959 : Path. Biol. (Par.) , 7 : p. 1895 à 1898.

22) CUMMINGS M.M., DUNNER E., WILLIAM J.H. Jr. : Epidemiologic and clinical observations in sarcoidosis.
1959 : Ann. Int. Méd., 50 : 4, p. 879 à 890.

23) DAVIDSON C.N., DENNIS J.M., Mc NINCH E.R., WILLSON J.K.V., BROWN W.H. : Nephrocalcinosis associated with sarcoidosis presentation and discussion of 7 cases.
1954. Radiology, 62 : p. 203 à 214.

24) DEGOS R., LORTAT-JACOB E. : Maladie de Schaumann micro-nodulaire cutanée et pulmonaire guérie par la vitamine D.
1948, Bull. Soc. Franç. de Dermat. et Syph., 9 : XII, n° 5, p. 356 à 397.

25) DE LUCA H.F., GRAN F.C.,STEENBOCK H. : Vitamin D and citrate oxidation.
1957, J. Biol. Chem., 224, p. 201 à 208.

26) DENT C.E., FLYNN F.V., NABARRO J.D.N. : Hypercalcemia and impairment of renal function in generalized sarcoidosis.
1953, Brit. med. J., 2, p. 808 à 810.

27) EPSTEIN F.H., FREEDMANN L.R., LEVITIN H. : Hypercalcemia, nephrocalcinosis and reversible renal insufficiency associated with hyperthyroidism.
1958, New Engl. J. Med., 258, p. 782 à 785.

28) FERGUSSON R.H., PARIS I. : Sarcoidosis.
1958, Arch. Int. Med., 101, p. 1065 à 1084.

29) FICK K.A. : Schrumpfnieren durch infiltrate der Boeckschen Krankheit.
1950, Zbl. allg. Path., 86, p. 355.

30) FOURMANN P. : Calcium metabolism and the bone.
1960, Blackwell Scientific Publications, Ltd, 1 vol. 325 p.

31) GENDEL B.R., YOUNG J.M., GREINER D.J. : Sarcoidosis : a review with twenty-four additional cases.
1952, Am. J. Med., 12, p. 205 à 218.

32) GERAINT JAMES D. : Sarcoïdose.
1964, Médecine et Hygiène, 644, p. 527.

33) GILLMANN J., GILBERT C. : Periarteritis and other forms of necrotising angeitis produced by vitamin D in thyroxinised rats with an assessment of the aetiology of these vascular lesions.
1956, Brit. J. exp. Path., 37 : p. 584 à 596.

34) GUTMAN A.B., GUTMAN E.B. : Relation of serum calcium to serum albumin and globulins.
1937 b, J. Clin. Invest., 16, p. 903 à 919.

35) HARRELL G.T., FISHER S. : Blood chemical changes in Boecks disease (sarcoid) with particular reference to proteins-calcium and phosphate values.
1939, J. Clin. Invest., 18, p. 687 à 693.

36) HASS G.M., TRUEHEART R.E., TAYLOR C.B., STUMPE M. : An experimental histologic study of hypervitaminosis D.
1958, A.M.A. Amer. J. Path., 34, p. 395 à 431.

37) HENDRIX J.Z. Jr. : The remission of hypercalcemia and hypercalciuria in sarcoidosis by vitamin D Depletion (Abstract).
1963, Clin. Res., 11, p. 220.

38) HENNEMANN P.H., CARROLL E.L., DEMPSEY E.F. : The mechanism responsible for hypercalciuria in sarcoid.
1954 : J. Clin. Invest., 33 p.941.

39) HENNEMANN P.H., DEMPSEY E.F., CARROLL E.L., ALBRIGHT F. : The cause of hypercalciuria in sarcoid and its treatment with cortisone and sodium phytate.
1956 : J. Clin. Invest., 35, p. 1229 à 1242.

40) HOLT J.F., OWENS W. : Osseus lesions of sarcoidosis.
1949, Radiology, 53, p. 11 à 30.

41) HOOFT, WERMASSEN A., EECKELS R., VANHEULER : Familial incidence of hypercalcemia extreme hypersensitivity to vitamin D in an infant whose father suffered from sarcoidosis.
1961, Helv. Paediata Acta, 16 : p. 199 à 210.

42) HURIET C., RAUBER G., ROYER J., LARCAN A. : Nephrocalcinose et granulomatose rénale. Manifestations de la maladie de Besnier-Boeck-Schaumann.
1967, La Presse Médicale, 75, 3, p. 129 à 132.

43)HUTCHINSON J.: Abstracts of a clinical lecture on some rare forms of skin disease.
1879, Med. Times and Gaz. London, i. 585.

44) ISRAEL H.L. : Etiologic concepts of sarcoidosis.
1961, Amer. Rev. Resp. Dis., 84 (5), pt 2 : p. 20 et 21.

45) ISRAEL H.L., SONES M. : Diagnosis of sarcoidosis with special reference to Kweim reaction.
1955, Ann. of Int. Med., 43, 6 : p. 1269 à 1282.

46) ISRAEL H.L., SONES M. : Clinical observation on one hundred cases of sarcoidosis.
1958, Arch. Int. Med., 102, 5 : p. 766.

47) ISRAEL H.L., SONES M. : Sarcoidosis.
1961, Bibl. Tuberc., 16 : p. 214 à 263.

48) ISRAEL H.L., SONES M. : Sarcoidosis tuberculosis and tuberculine anergy.
1964, Amer. Rev. Resp. Dis., 94 : 12, p. 887 à 895.

49) JACKSON W.P.V., DANCASTER C. : Considération of hypercalciuria in sarcoidosis, idiopathic hypercalciuria and that produced by vitamin D.
1959, J. Clin. Endocr., 19, p. 658 à 680.

50) JACKSON W.P.U., DANCASTER C. : Observations on the effects of vitamin D in man including the relation to cortisone.
1962, J. Clin. Endocr., 22, p. 195 à 211.

51) JACKSON W.P.U., DANCASTER C. : Calcium metabolism in sarcoidosis.
1965, Brit. Med. J., 544, p. 1552 à 1553.

52) JAMES D.G. : Diagnosis and treatment of sarcoidosis.
1956, Brit. Med. J., 2 : p. 900 à 904.

53) KLATSKIN G., GORDON M. : Renal complications of sarcoidosis and their relationship to hypercalcemia with report of two cases simulating hyperparathyroidism.
1953, Am. J. Med., 15, p. 484 à 498.

54) KLINEFELTER H.F., SALLEY S.M. : Sarcoidosis (with renal insufficiency) simulating glomerulonephritis.
1946, Bull. John Hopkins Hosp., 79, p. 333 à 341.

55) LARSSON L.G., LILJESTRAND A., WAHLUNG H. : Treatment of sarcoidosis with calciferol.
1952, Acta Med. Scand., 143, p. 280 à 287.

56) LEBACQ E. : La sarcoïdose de Besnier-Boeck-Schaumann.
1964, Un volume de 444 p. Maloine Edit. Paris.

57) LENG-LEVY J., DAVID-CHAUSSE J., MARTIN-DUPONT Cl., APARICIO M. : Maladie de Besnier-Boeck-Schaumann à localisation rénale.
1965, Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 116, 9, p. 907 à 911.

58) LÖFGREN S. : The concept of sarcoidosis.
1961, Amer. Rev. Resp. Dis., 84 (5), Pt 2, p. 17 à 19.

59) LÖFGREN S. : Primary pulmonary sarcoidosis.
1953, Acta med. Scand., 145 : p. 424 à 431 et 465 à 474.

60) LÖFGREN S., SNELLMAN B., LINDGREN A.G.H. : Renal complications in sarcoidosis functional and biopsy studies.
1957, Acta Med. Scand., 159, 4 : p. 295 à 305.

61) LOMHOLT S. : Calciferol (vit. D2) in Besnier-Boeck-Schaumann disease.
1950, Acta Dermat. Venerol., 30, p. 334 à 337.

62) LONGCOPE W.T., FREIMAN D.G. : A study of sarcoidosis based on a combined investigation of 160 cases including 30 autopsies from the John Hopkins and M.G. Hospitals.
1952, Medecine, 31 : p. 1 à 132.

63) MAC CUISTON C.F., HUDGINS P.C. : Serum electrophoresis in sarcoidosis, tuberculosis and disease due to unclassified mycobacteria.
1960, Am. Rev. Resp. Dis., 82, p. 59 à 63.

64) MANKIEWICZ E., VAN WALBEEK M. : Mycobacteriophages : their role in tuberculosis and sarcoidosis.
1962, Arch. Environ Health (Chicago), 5, p. 122 à 128.

65) MANKIEWICZ E., BELAND J. : The role of mycobacteriophages and of cortisone in experimental tuberculosis and sarcoidosis.
1964, Amer. Rev. Resp. Dis., 89, p. 707 à 720.

66) MANTOUX G., RIVOLLIER P. : Maladie de Besnier-Boeck-Schaumann avec néphrite hypertensive et azotémique terminale.
1957, Bull. Soc. Med. Hôp., 73, p. 353 à 357.

67) MASSIAS P., PAOLAGGI J.B. : Manifestations osseuses et articulaires de la sarcoïdose de Besnier-Boeck-Schaumann.
1963, France Med., 26, p. 249 à 259.

68) MATHER G. : Calcium metabolism and bone changes in sarcoidosis.
1957, Br. Med. J., n° 5013, 1 : p. 248 à 253.

69) MAYOCK R.L., BERTRAND P., MORRISSON C. : Manifestations of sarcoidosis. Analysis of 145 patients with a review of nine series selected from the literature.
1963, Amer. J. Med., 35, p. 67 à 89.

70) MEYER A., CHRETIEN J., SCHIMMEL H. : Maladie de Besnier-Boeck-Schaumann avec atteinte rénale.
1956, Bull. Soc. Med. Hôp., 72, p. 19 à 28.

71) MEYER J., GRUPPER C., GAULIER J. : Abus de vitamine D2 dans un cas de Besnier-Boeck-Schaumann. Multiples calcinoses (occulaires - pulmonaires - artérielles, rénales) et diabète.
1949, Bull. Soc. Franç. Syph. et Dermat., 56, p. 196 à 198.

72) MURPHY G.P., SCHIRMER H.K. : Nephrocalcinosis, urolithiasis and renal insufficiency in sarcoidosis.
1961, J. Urol., 86, p. 702 à 706.

73) NORBERG R. : Studies in sarcoidosis. I : Serum proteins.
1964, Acta Med. Scandinav., 175 : p. 359 à 372.

74) OGILVIE R.I., KAYE M., MOORE S. : Granulomatous sarcoid disease of the kidney.
1964, Ann. Intern. Med., 61 : p. 702 à 710.

75) PATNODE R.A., FURRA D., CARPENTER R.L. : Effect of Kweim antigen on leucocytes of sarcoid patients.
1965, J. Invest. Derm., 45, 1, p. 65 à 67.

76) PAUTRIER L.M. : La maladie de Besnier-Boeck-Schaumann.
1940, 1 vol., 341 p. Masson Edit. Paris.

77) PHILLIPS R.W., FITZGERALD D.P. : Steroid therapy of hypercalcemia and renal insufficiency in sarcoidosis.
1956, New Engl. J.M., 254, p. 1216 à 1222.

78) PUTKONEN T., HANNUKSELA M., HALME H. : Calcium and phosphorus metabolism in sarcoidosis.
1965, Acta Med. Scand., 177 : p. 327 à 335.

79) REFVEM O. : The pathogenesis of Boeck's disease (sarcoidosis) : investigations on the significance of foreign bodies phospholipides and hypersensivity in the formation of sarcoid tissue.
1954, Acta Med. Scand. suppl. 294, p. 1-116.

80) RICKER W., CLARK M. : Sarcoidosis : clinicopathologic review of there hundred cases including twenty-two autopsies.
1949, Am. J. Clin. Path., 19, p. 725 à 749.

81) ROBERTSON R.F. : Vitamin D poisoning in Boeck's sarcoidosis.
1948, Brit. Med. J., 2 : p. 1059 à 1061.

82) ROSE G.A. : Determination of the ionized and ultrafiltrable calcium of normal human plasma.
1957, Clin. Chim. Acta., 2 p. 227 à 236.

83) ROTEMBERG L., GUGGENHEIM A. : Boeck's sarcoid. Aspect of a case with renal involvement.
1942, Dis. Chest, 8, p. 392.

84) ROUSSAK N.J., OLEESKY S. : Water losing nephritis. A syndrome simulating diabetes insipidus.
1954, Quart. J. Med., 23 (N.S.), p. 147 à 164.

85) RUTISHAUSER E., RYWLIN A. : Besnier-Boeck Renal.
1950, J. d'Urol., 56 : p. 277 à 285.

86) SALMON H.W., MEYNELL G.G. : Primary Hyperparathyroidism (adenoma) simulating sarcoidosis report of a case.
1951, Brit. M.J., 2 : p. 1440-1442.

87) SALVESEN H. : The sarcoid of Boeck : A disease of importance to internal medecine, report of 4 cases.
1935, Acta Med. Scandinav., 86 : p. 127 à 151.

88) SCADDING J.G. : Sarcoidosis with special reference to lung changes.
1950, Brit. Med. J., 1 : p. 745 à 753.

89) SCHAUMANN J. : Benign lymphogranulomas and its cutaneous manifestations.
1924, Brit. J. dermat., 36 : p. 515 à 544.

90) SCHAUMANN J. : Etude anatomo-pathologique et histologique sur les localisations viscérales de la lymphogranulomatose bénigne.
1933, Bull. Soc. Franç. de Dermat.et Syph., 40 : p. 1167 à 1178.

91) SCHOCHTER D., ROSEN S.M. : Active transport of calcium 45 by the small intestine and its dependence on vitamin D.
1959, Am. J. Physiol., 198 : p. 357 à 362.

92) SILTZBACH L.E. : Progress in sarcoidosis.
1957, Amer. J. Med., 22 : p. 841 à 847.

93) SORGER K., TAYLOR W.A. : Generalised sarcoidosis. Aspect of a case terminating in fatal nephropaty.
1961, Arch. Path. (Chicago), 71 : p. 35 à 43.

94) SUTHERLAND I., MITCHELL D.N., HART P.D. : Incidence of intrathoracic sarcoidosis amoung young adults participating in a trial of tuberculosis vaccines.
1965, Brit. Med. J., 5460 : p. 497 à 503.

95) TAKENS H. : Vitamin D2 (calciferol) intoxication : an experimental investigation.
1959, Acta Med. Scand., 163, p. 417 à 428.

96) TAYLOR R.L., LYNCH H.J. Jr., WYSOR W.G. Jr. : Seasonal influence of sunlight on the hypercalcemia of sarcoidosis.
1963, Amer. J. Med., 34 : p. 221 à 227.

97) TEILUM G. : Allergic hyperglobulinosis and hyalinosis (paramyelosis) in the reticulo endothelial system in Boeck's sarcoid and others conditions.
1948, Am. J. Path., 24, p. 389 à 407.

98) TEILUM G. : Glomerular lesions of kidneys in sarcoidosis.
1951, Acta Path. Microb. Scandinav., 28, p. 294 à 301.

99) TENNESON M. : Lupus pernio.
1892, Bull. Soc. Franç. Dermat. et Syph., 3, p. 417 à 420.

100) TURIAF J., BRUN J. : La sarcoidose endothoracique de Besnier-Boeck-Schaumann.
1955, 1 vol., 328 p. Expansion Scient. Franç. Edit. Paris.

101) UEHLINGER E. : The sarcoid tissue reaction. The origin and significance of inclusion bodies. Differential diagnosis with particular delineation from tuberculosis.
1964, Acta Med. Scandin., 176, suppl. 425, p. 7 à 13.

102) VAN CREVELD S. : Disturbance of metabolism in Besnier-Boeck-Schaumann disease.
1941, Ann. Paediat., 157 : p. 1 à 16.

103) VOGT H. : Morbus Besnier-Boeck-Schaumann und Pathologisch-anatomische Studie.
1949, Helv. Med. Acta, suppl. 25, 16 : p. 1 à 105.

104) WESTRA S.A., VISSER J.F. : Hypercalcemia during Besnier-Boeck-Schaumann disease.
1949, Nederl. Tijdskr. v. Geneesk., 93, p. 18 à 25.

105) WRONG O., DAVIES H.E.F. : The excretion of acid in renal disease.
1959, Quart. J. Med., 28 (N.S.), p. 259 à 313.

106) ZAMPI G., BORRI M. : Studio patologico della sarcoidosi Renale.
1959, Archivio de Vecchi, 30 : p. 125 à 145.

107) International conference on sarcoidosis : Washington (juin 1960)
1961, Am. Rev. Resp. Dis., 84, n° 5 (pt 2), 1783.

108) Third Intern. conf. on sarcoidosis.
1964, Stockholm, 11 - 14 sept. (100 rapports).
Acta Med. Scand., 176 (suppl. 425) : p. 3 à 308.